



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İDAME TEDAVİLERİN  
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ VE İDAME TEDAVİLERİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Deniz ŞİMŞEK**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2024



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İDAME TEDAVİLERİN  
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ VE İDAME TEDAVİLERİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Deniz ŞİMŞEK**

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN**

ANKARA 2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışma sürecimde desteğini hissettiren, bilgi birikimini ve tecrübesini benimle paylaşan, çalışma disiplininin, bilimsel düşünce yetkinliğinden ilham aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Ümit Yavuz Malkan'a öncelikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde bana yol gösteren ve üzerimde emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve dört yılımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Sabırla, anlayışla ve sevgiyle beni büyüten, hayallerimi gerçekleştirmem için her zaman arkamda duran canım ailem, annem ve babam Aynur Şimşek ile İzzet Şimşek'e ve ağabeyim Mevlüt Şimşek'e gönülden teşekkür ederim.

Gerek bu çalışmada gerekse hayatımın her aşamasında en büyük destekçim hayat arkadaşım sevgili Dr. Merve Altun Şimşek'e sonsuz teşekkür ederim.

Her daim bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyetin sağladığı kazanımlar ve eğitimde fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve her daim ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Şimşek D. Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında İdame Tedavilerin Sağkalım Üzerine Etkisi ve İdame Tedavilerin Karşılaştırılması; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2024,** Akut myeloid lösemi (AML) hastalarına sağkalımı artırma amacıyla idame tedaviler verilmekle birlikte bu konuda literatürde veriler kısıtlıdır. Çalışmamızın amacı 2003-2023 yılları arasında kliniğimizde takip edilen AML hastalarının geriye dönük olarak incelenerek verilen idame kemoterapilerin genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) üzerine etkisini incelemektir. Remisyona giren ancak AHKHN yapılamamış hastalarda, idame tedavi alan grubun ortanca genel sağkalım süresi, 1. ve 3. yıl genel sağkalım oranları, 1. yıl hastalıksız sağkalım oranı, ortanca hastalıksız sağkalım süresi idame tedavi almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Venetoklaks-Azasitidin, Azasitidin ve düşük doz ARA-C gibi idame protokollerinin, herhangi bir idame tedavi almayan hastalara kıyasla genel veya hastalıksız sağkalım süresi ile genel veya genel sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark yaratmadığı belirlenmiştir. Remisyona giren ve AHKHN yapılmış hastalarda ise idame tedavi alan hasta grubu ile herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre genel veya hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Farklı idame tedavi protokollerinin birbiriyle karşılaştırıldığı analizlerde, TAD idame protokolü belirgin üstünlük göstermiştir. TAD protokolü uygulanan hastalarda, diğer idame protokollerine kıyasla ortalama genel veya hastalıksız sağkalım süresi ve 1. ile 3. yıl genel veya hastalıksız sağkalım oranları anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Yan etki profili açısından incelendiğinde, Azasitidin, düşük doz ARA-C, Venetoklaks-Azasitidin ve TAD protokolleri arasında kanama, enfeksiyon, mukozit, sekonder malignite gelişimi gibi komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, AHKHN yapılamamış AML hastalarında idame tedavi verilmesinin genel sağkalımı artırabileceğini ve özellikle TAD protokolünün hem sağkalım avantajı hem de yan etki profili bakımından öne çıktığını göstermektedir. Remisyona giren ve AHKHN yapılamayan hastalara TAD protokolü ile idame tedavi verilmesini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, idame tedavi, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım,**

## ABSTRACT

**Şimşek D. The Effect of Maintenance Therapies on Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Comparison of Maintenance Therapies; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialization Thesis; Ankara, 2024.** Although maintenance therapies are given to acute myeloid leukaemia (AML) patients to improve survival, data on this subject are limited in the literature. The aim of our study was to retrospectively analyse the effect of maintenance chemotherapies on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in AML patients who were followed up in our clinic between 2003 and 2023. In patients who went into remission but could not undergo AHSCT, the median overall survival time, 1st and 3rd year overall survival rates, 1st year disease-free survival rate, and median disease-free survival time of the group receiving maintenance therapy were found to be higher than the group not receiving maintenance therapy. It was determined that maintenance protocols such as Venetoclax-Azacitidine, Azacitidine and low dose ARA-C did not make a significant difference in terms of overall or disease-free survival time and overall or overall survival rates compared to patients who did not receive any maintenance therapy. In patients who went into remission and underwent AHSCT, no statistically significant difference was found in overall or disease-free survival compared to the patient group who received maintenance therapy and the patient group who did not receive any maintenance therapy. The mean overall or disease-free survival time and 1- and 3-year overall or disease-free survival rates were significantly higher in patients treated with the TAD protocol compared to other maintenance protocols. When analysed in terms of side effect profile, no significant difference was found between maintenance therapy protocols. These results suggest that maintenance therapy may increase overall survival in AML patients who could not undergo AHSCT, and especially the TAD protocol stands out in terms of both survival advantage and side effect profile. We recommend giving maintenance therapy with the TAD protocol to patients in remission who cannot undergo AHSCT.

**Keywords: Acute Myeloid Leukemia, maintenance therapy, overall survival, disease-free survival**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	III
<b>ÖZET</b> .....	IV
<b>ABSTRACT</b> .....	V
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	VI
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	VIII
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	XIII
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	XV
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	5
2.3. Risk Faktörleri ve Çevresel Nedenler .....	8
2.4. Sınıflandırma.....	9
2.5. Prognoz .....	14
2.6. Klinik Belirtiler.....	17
2.7. Tedavi .....	18
2.7.1. Remisyon İndüksiyon Tedavi .....	21
2.7.2. Re-İndüksiyon Tedavi .....	24
2.7.3. Konsolidasyon Tedavisi .....	25
2.7.4. İdame Tedavi .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	29
3.1. Araştırmanın Tipi.....	29

3.2. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni .....	29
3.3. Araştırmada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	29
3.4. İstatistiksel Analiz .....	30
3.5. Etik Kurul Onayı.....	30
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
4.1. Akut Promyelositik Lösemi Dışı Akut Myeloid Lösemi.....	31
4.2. Akut Promyelositik Lösemi.....	98
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>103</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>112</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>115</b>
<b>8.EKLER.....</b>	<b>130</b>
8.1.Ek-1 Veri Toplama Formu .....	130
8.2.Ek-2 Etik Kurul Formu .....	132

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

% : Yüzde

6MP: Merkaptopurin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ABL: Abelson Murine Leukemia

AHKHN: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

AML-MR : Myelodisplazi İlişkili AML

ANC: Mutlak Nötrofil Sayısı

APL: Akut Promyelositik Lösemi

ARA-C: Sitarabin

ASXL1: Additional Sex Combs-Like 1

ATRA: All-trans retinoic asit

ATO: Arsenik trioksit

Aza: Azasitidin

BCL2: B-Cell Lymphoma 2

BCOR: BCL6 Corepressor

BCR: Breakpoint Cluster Region

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

CBFB: Çekirdek Bağlayıcı Faktör Beta

CEBPA: CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha

CD: Diferansiyasyon Kümesi

CR: Tam Remisyon

CRI: İnkomplet Hematolojik Yanıtlı Tam remisyon

DİK: Dissemine İnvasküler Koagulasyon

DFS: Hastalıksız Sağkalım Süresi

DLİ: Donor Lenfosit İnfüzyonu

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DEK: DEK Proto-onkogen

EAHP: Avrupa Hematopatoloji Derneği

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

ELN: Avrupa Lösemi Ağı

EMA: Mitoksantron-Etoposid-ARA-C

EZH2: Enhancer of Zeste Homolog 2

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FLAG: Fludarabin-ARA-C-G-CSF

FLT-3: FMS ilişkili tirozin kinaz 3

G: Gram

GATA: GATA Binding Protein

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktörü

GİS: Gastrointestinal Sistem

GVHH: Graft Versus Host Hastalığı

HİDAC: Yüksek Doz ARA-C

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HMA: Hipometile Edici Ajanlar

IDH: Isositrate Dehydrogenase

IQR: Çeyrekler Arası Genişlik

IL-2: İnterleukin-2

ITD: Internal Tandem Duplication

İC: Yoğun(intensif) kemoterapi

İDA: İdarubisin

İDİC: Isochromosome Dicentric

İNV: İnversiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KCFT Boz: Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğu

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KML: Kronik Myeloid Lösemi

KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

L: Litre

LD-ARA-C: Düşük Doz ARA-C

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAKS: Maksimum

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MECOM: MDS1 and EVI1 Complex Locus

MEQ: Miliekivalan

MFC: Çok Parametrel Akış Sitometresi

MG: Miligram

MİN: Minimum

MKL1: Megakaryoblastic Leukemia 1

ML: Mililitre

MLHS: Morfolojik Lösemisiz Durum

MLL: Mixed Lineage Leukemia

MPN: Myeloproliferatif Neoplazm

MRD: Ölçülebilir rezidüel hastalık

MTH11: Miyozin Ağır Zincir 11

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NCI SEER: Ulusal Kanser Enstitüsü Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı

NPM1: Nucleophosmin 1

NUP98: Nucleoporin 98

NUP214: Nucleoporin 214kDa

OS: Genel Sağkalım

PML: Promyelositik Leukemia Protein

RARA: Retinoik Asit Reseptörü Alfa

RBM1: RNA Binding Motif Protein 1

RT-qPCR: Ters Transkriptaz Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RUNX1: Runt-İlişkili Transkripsiyon Factor 1

RUNX1T: RUNX1 Translokasyon Partner 1

SF3B1: Splicing Factor 3B Subunit 1

SS: Standart Sapma

SVO: Serebrovasküler Olay

T: Translokasyon

TAD: Tioguanin-ARA-C-Daunorubisin

TLS: Tümör Lizis Sendromu

TRM: Tedavi ilişkili mortalite

U2AF1: U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1

U: unite

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VEN: Venetoklaks

VIALE-T: Venetoclax in Combination with Azacitidine in Treatment-Naive Patients

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ZRSR2: Zinc Finger CCCH-Type, RNA Binding Motif and Serine/Arginine Rich 2

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1:</b> AML Risk Faktörleri.....	8
<b>Tablo 2.2:</b> Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskı (Revizyon Tarihi: 2017) .....	9
<b>Tablo 2.3:</b> Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. Baskı (2022) .....	10
<b>Tablo 2.4:</b> Miyelodisplazi İlişkili AML Genetik Anormallikler.....	12
<b>Tablo 2.5:</b> FAB Sınıflaması.....	13
<b>Tablo 2.6:</b> Sık Saptanan Yüzey Belirteçleri.....	13
<b>Tablo 2.7:</b> ELN 2022 Risk Sınıflaması.....	16
<b>Tablo 2.8:</b> APL'de Risk Sınıflama Kriterleri.....	17
<b>Tablo 2.9:</b> ELN 2022 AML Yanıt Değerlendirme Kriterleri.....	19
<b>Tablo 4.1.1:</b> APL Dışı AML Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	32
<b>Tablo 4.1.2:</b> APL Dışı AML Hastalarının Tanı Anında Laboratuvar Bulguları.....	33
<b>Tablo 4.1.3:</b> Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre AML Sınıflaması (APL Hariç).....	34
<b>Tablo 4.1.4:</b> APL Dışı AML Hastalarının Tanı Anındaki Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Yanıtları Dağılımı.....	38
<b>Tablo 4.1.5:</b> İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası İlk 30 Gün İçinde Ölüm Sebepleri..	38
<b>Tablo 4.1.6:</b> APL Dışı AML Hastalarının İntensif Kemoterapi Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	39
<b>Tablo 4.1.7:</b> APL Dışı AML Tanılı Hastaların Remisyon Hedefi Olan İndüksiyon Tedavi Tiplerine Göre Yan Etki Sıklığı.....	40
<b>Tablo 4.1.8:</b> APL Dışı AML Tanılı Konsolidasyon Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	41
<b>Tablo 4.1.9:</b> APL Dışı AML Hastalarının Konsolidasyon Kemoterapisi Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	43
<b>Tablo 4.1.10:</b> ARA-C Bazlı Konsolidasyon Protokollerinin Doza Göre Yan Etki Karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.1.11:</b> APL Dışı AML Tanılı Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	45

<b>Tablo 4.1.12:</b> APL Dışı AML Tanılı Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Nakil Öncesi Laboratuvar Bulguları.....	47
<b>Tablo 4.1.13:</b> AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Durumu .....	49
<b>Tablo 4.1.14:</b> Remisyona Giren AML Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4.1.15:</b> APL Dışı AML Hastalarının Remisyon Sonrası İdame Tedavi Tiplerine Göre Dağılımı.....	51
<b>Tablo 4.1.16:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların İdame Tedavi Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	51
<b>Tablo 4.1.17:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Moleküler Genetik Profili.....	53
<b>Tablo 4.1.18:</b> İndüksiyon Sonrası Kırılganlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Kemoterapi Türü Dağılımı.....	54
<b>Tablo 4.1.19:</b> İndüksiyon Sonrası Kırılganlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	54
<b>Tablo 4.1.20:</b> İndüksiyon Kemoterapi Sonrası Kırılganlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Demografik Özellikleri.....	55
<b>Tablo 4.1.21:</b> İndüksiyon Kemoterapi Sonrası Kırılganlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Moleküler Genetik Profili.....	56
<b>Tablo 4.1.22:</b> Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması...	58
<b>Tablo 4.2.1:</b> APL Hastalarının Demografik Özellikleri ve Klinik Özellikleri.....	98
<b>Tablo 4.2.2:</b> APL Hastalarının Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları.....	99
<b>Tablo 4.2.3</b> APL Hastalarının İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Laboratuvar Bulguları.....	101

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 4.1:</b> Hasta Seçimi.....	31
<b>Şekil 4.1.2:</b> APL dışı AML hastalarının Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre AML Sınıflaması.....	34
<b>Şekil 4.1.3:</b> APL DİŞİ AML Tanı Anı Kemik İliği Selülarite Dağılımı.....	35
<b>Şekil 4.1.4:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Hastaların ELN 2022'ye Göre Risk Sınıflaması..	35
<b>Şekil 4.1.5:</b> APL DİŞİ AML İndüksiyon Tedavi Dağılımı.....	36
<b>Şekil 4.1.6:</b> APL DİŞİ AML Hastalarında Remisyon Hedefleyen İntensif İndüksiyon Kemoterapi Gruplarının Dağılımı.....	37
<b>Şekil 4.1.7:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyon Sonrası Konsolidasyon Tedavisi Alan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması.....	42
<b>Şekil 4.1.8:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyon Sonrası Konsolidasyon Tedavisi Alan Hastaların ELN2022 Risk Sınıflaması.....	43
<b>Şekil 4.1.9:</b> APL DİŞİ AML Tanılı AHKHN Yapılan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması.....	46
<b>Şekil 4.1.10:</b> Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların ELN2022 Risk Sınıflaması.....	47
<b>Şekil 4.1.11:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması.....	52
<b>Şekil 4.1.12:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların ELN 2022 Risk Sınıflandırması.....	53
<b>Şekil 4.1.13:</b> İdame Tedavi Tipine Göre Yaş Dağılımı.....	57
<b>Şekil 4.1.14:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi.....	59
<b>Şekil 4.1.15:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Hastaların İdame Tedavi Alma Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	60
<b>Şekil 4.1.16:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alma Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi.....	61
<b>Şekil 4.1.17:</b> APL DİŞİ AML Tanılı Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Sağkalım Eğrisi.....	62

<b>Şekil 4.1.18:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Eğrisi.....	63
<b>Şekil 4.1.19:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç).....	64
<b>Şekil 4.1.20:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç).....	65
<b>Şekil 4.1.21:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç).....	66
<b>Şekil 4.1.22:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	67
<b>Şekil 4.1.23:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	68
<b>Şekil 4.1.24:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	69
<b>Şekil 4.1.25:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdamesi Alan ve Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	70
<b>Şekil 4.1.26:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	71
<b>Şekil 4.1.27:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	72
<b>Şekil 4.1.28:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	73

<b>Şekil 4.1.29:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	74
<b>Şekil 4.1.30:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	75
<b>Şekil 4.1.31:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	76
<b>Şekil 4.1.32:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	77
<b>Şekil 4.1.33:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	78
<b>Şekil 4.1.34:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren Hastaların Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.....	79
<b>Şekil 4.1.35:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alma Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.....	80
<b>Şekil 4.1.36:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyona Girmiş ve AHKHN Yapılmamış Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.....	81
<b>Şekil 4.1.37:</b> APL Dışı AML Tanılı Remisyona Girmiş ve AHKHN Yapılmış Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi.....	82
<b>Şekil 4.1.38:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç).	83
<b>Şekil 4.1.39:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren AHKHN Yapılmayan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç).....	84
<b>Şekil 4.1.40:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç).....	85

- Şekil 4.1.41:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....86
- Şekil 4.1.42:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren , AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....87
- Şekil 4.1.43:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren , AHKHN Yapılan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....88
- Şekil 4.1.44:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....89
- Şekil 4.1.45:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....90
- Şekil 4.1.46:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması.....91
- Şekil 4.1.47:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....92
- Şekil 4.1.48:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....93
- Şekil 4.1.49:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....94
- Şekil 4.1.50:** APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....95

<b>Şekil 4.1.51:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	96
<b>Şekil 4.1.52:</b> APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	97
<b>Şekil 4.2.1:</b> APL Hastalarının Risk Gruplarına Göre Dağılımı.....	100
<b>Şekil 4.2.2:</b> APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi.....	102

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML), myeloid öncül hücrelerin çoğalması ile seyreden malign bir hastalıktır. Myeloid hücrelerin proliferasyonu sonucunda inefektif hematopoeze bağlı ölümcül sitopeniler ve kan ürünü replasman ihtiyacı ile seyretmektedir [1]. AML tedavisinin planlanabilmesi için öncelikle alt tipinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir [2].

AML’de standart tedavi olarak remisyonu amaçlayan indüksiyon kemoterapisi ve remisyon sonrasında relapsı önlemek amacıyla konsolidasyon kemoterapisi uygulanmaktadır. İndüksiyon ve konsolidasyon kemoterapileri sonrasında elde edilen remisyon oranlarında artış görülmesine rağmen halen yüksek risk grubu AML hastalarında %50 oranında relaps gelişmektedir [3]. Konsolidasyon tedavisini tamamlayan ve relaps riski yüksek olan hastalara hematopoietik kök hücre nakli uygulanmaktadır [4]. Kök hücre nakline uygun olmayan hastalara ya da hematopoietik kök hücre nakli sonrası nüksü azaltmak amacıyla idame tedavi verilebilmektedir [5].

İdame tedavide farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. ARA-C /Siklofosfamid/Tioguanin/Daunorubisin kombinasyonu, Venetoklaks-Azasitidin, Venetoklaks-Düşük Doz Sitarabin, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, hipometile edici ajanlar ve düşük doz cilaltı ARA-C kullanılan rejimler arasındadır [6, 7].

AML hastalarında verilen kemoterapi rejimlerinin yan etkilerine bağlı olarak enfeksiyon, kanama, organ yetmezliği ve sekonder malignite geliştirme riski mevcuttur. Tedavi toksisiteleri nedeniyle hastaların bir kısmında tedavi erken dönemde sonlandırılmakta ve bir kısmı ise bu yan etkiler nedeniyle kaybedilmektedir. Uzun süre remisyon sağlamak ve yan etkileri minimize etmek için hastaya özgü tedavi seçimi çok önemlidir. Ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyan AML hastalarının idame tedavi protokolü seçimi konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır [8].

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde son 20 yıl içerisinde AML tanısı ile takip edilen hastalar incelenerek literatürde yeterince veri bulunmayan bir alan olan idame tedavi seçimleri, idame tedavi yanıtları ve idame tedaviye ikincil gelişen komplikasyonlar incelenecektir.

Bu çalışmanın amaçları; idame tedavi verilen AML hastalarının seçilme kriterlerini belirlemek, idame tedavi protokolü seçiminde dikkate alınan faktörleri tespit etmek, idame tedavi protokolleri arasında relaps, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım farklarını incelemek ve idame tedavi protokollerine bağlı gelişen komplikasyonları değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

19. yüzyılın başlarında, Alfred Velpeau ve Alfred Donné tarafından Fransa’da hazırlanan vaka raporları, enfeksiyon kaynağı olmaksızın sürekli lökositozun var olabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, Rudolf Virchow'un 1847'de lösemi terimini tanımlamasıyla daha da önem kazanmış ve lökositoz, hematolojik bozuklukların anlaşılmasında önemli bir kavram haline gelmiştir[9]. Ünlü patoloğ Paul Ehrlich 1870'lerde tanıttığı çeşitli yeni histolojik boyalar sayesinde, hücrelerin ayrıntıları daha belirgin hale gelmiştir. Bu boyalar, gelişmiş bileşik ışık mikroskoplarıyla birlikte kullanıldığında, Ehrlich'in ilikteki hematopoietik öncül hücreleri tanımlamasını ve nötrofiller ile bazofiller gibi lökosit alt tiplerini net bir şekilde ayırt etmesini mümkün kılmıştır. Böylece, hematolojide morfolojik dönem başlamış, hemen ardından, kemik iliği biyopsi teknikleri geliştirilerek bu hücrelerin tanımlanması ve sayılması sağlanmıştır [10].

Klinik ve patolojik gözlemlerdeki yeniliklere rağmen, lösemi için etkili tedaviler ancak yarım yüzyıl sonra geliştirilmiştir. 1860'lardan beri arsenik bileşikleri, örneğin Fowler solüsyonu, lösemi hücrelerini geçici olarak azaltmıştır, ancak bu tedaviler kısa süreli olmuştur ve yaygın olarak kullanılmamıştır. 1890'ların sonlarında radyoterapi, lokal lösemi hücrelerini ve büyümüş organları tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak sistemik hastalığa etkisi olmamıştır. Flebotomi, demir tuzları, kinin, splenektomi ve radyofosfor gibi tedaviler denenmiş, ancak genellikle başarısız olmuştur. 1950'li yıllarda ise lösemi hastalarına destekleyici bakım sağlanması gerektiği ve potansiyel olarak zararlı tedavi denemelerinden kaçınılması gerektiği görüşü hakim olmuştur [11].

1960'lardan bu yana Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmişken, AML tedavisinde 1970'lerden bu yana sınırlı bir gelişme sağlanmıştır. 1973 yılında Yates ve ekibi, 3 günlük daunorubisin ve 7 günlük sitarabin infüzyonunun etkili olduğunu göstermiş ve bu tedavi rejimi, AML için standart hale gelmiştir [12]. Sonraki çalışmalarda, idarubisinin 60 yaş altındaki hastalarda daunorubisine kıyasla daha yüksek tam remisyon (CR) oranı, daha uzun yanıt süresi ve daha iyi genel sağkalım (OS) sağladığı bulunmuştur [13]. 1994 yılında yayınlanan önemli bir makale, dünya genelinde genç AML hastaları için remisyon sonrası tedavi

yaklaşımlarında devrim yaratmıştır. Çalışmada, indüksiyon tedavisi sonrası remisyona giren 64 AML hastası üç farklı sitarabin rejimiyle tedavi edilmiştir. Dört yıldan fazla süren bir ortanca takip süresi sonunda 61 yaşından küçük yetişkin hastalarda tam remisyon oranları değerlendirilmiştir. Günde 100 mg/m<sup>2</sup> ve günde 400 mg/m<sup>2</sup>'lik iki düşük doz infüzyon rejimlerinde sürekli CR'de kalma olasılığı sırasıyla %24 ve %29 olarak bulunmuştur. Ancak, her 12 saatte bir 3.000 mg/m<sup>2</sup> infüzyon uygulanan en yüksek doz rejiminde bu oran %44 ile belirgin şekilde daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuç, yüksek doz sitarabin tedavisinin genç yetişkin AML hastalarında daha etkili olduğunu göstermiştir ancak yüksek doz sitarabinin yaşlı hastalar üzerinde aynı faydayı sağlamadığı tespit edilmiştir. Bu tedavi rejiminin yaşlı hastalarda etkili olmadığı görülmüştür. Bu bulgular, genç AML hastaları için remisyon sonrası tedavi planlamasında yüksek doz sitarabinin önemini vurgularken, yaşlı hastalar için alternatif tedavi stratejilerinin gerekliliğini de ortaya koymuştur [14].

1979'da Thomas ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, ortalama yaşı 22 olan 19 AML hastasına ilk remisyonlarında allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapılmış ve bu hastaların %63'ünün 3 yıl sonra hayatta kaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, AHKHN'nin potansiyelini ortaya koyarak, bu tedavi yönteminin diğer remisyon sonrası tedavi seçenekleriyle karşılaştırılması için birçok yeni çalışma yapılmasını sağlamıştır [15].

Daha geniş kapsamlı meta-analiz çalışmalarında, AHKHN'nin orta ve yüksek riskli AML hastalarında hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalımı (OS) önemli ölçüde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Bu iki risk grubundaki hastaların diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha uzun süre hastalıksız sağkalım ve daha yüksek genel sağkalım oranlarına ulaştıkları tespit edilmiştir. Ancak, iyi riskli AML hastalarında nakilin aynı olumlu etkiyi göstermediği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında AHKHN'nin sadece belirli risk gruplarında etkili olduğunu ve tedavi stratejilerinin hastaların risk profillerine göre dikkatle planlanması gerektiği anlaşılmıştır [16].

Orta ve yüksek riskli AML hastaları, AHKHN yapılmadan yüksek nüks riski ve remisyona ulaşamama durumu ile karşı karşıya kalmaktadır. Ayrıca, birçok hasta uygun donör bulamama veya sağlık sorunları nedeniyle AHKHN'ye uygun değildir. Bu durum etkili tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve alternatif yöntemlerin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır [17].

AML hastalarında idame tedavisinin etkisi ve faydası 30 yılı aşkın bir süre önce çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda idame tedavi alan hastalarda remisyon süresinin istatistiksel anlamlı düzeyde uzadığı gözlenmiştir. Bu bulgular AML tedavisinde idame tedavisinin önemini ve remisyon süresini uzatmadaki potansiyel faydasını vurgulamaktadır. İdame tedavinin hastaların yaşam süresini ve tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebileceği öngörülmektedir [18, 19].

AML'nin alt tipi olarak sınıflandırılan Akut Promyelositik Lösemi (APL), ilk kez 1957 yılında Norveçli hematolog LK Hillestad tarafından tanımlanmıştır. Tanımlandıktan iki yıl sonra, 1959'da, Fransız doktor J. Bernard, APL'li 20 hastayı inceleyerek promyelositlerin anormal şekilde çoğalması, ani ve ölümcül kanamalar ve hastalığın son derece hızlı başlaması gibi APL'nin karakteristik özelliklerini saptamıştır [20].

## 2.2. Epidemioloji

2016 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (NCI-SEER) programı tarafından yayınlanan verilere göre, AML ve APL insidansı yaşa göre ayarlanmış olarak 100.000 kişide 4,3 olarak hesaplanmıştır [21].

AML, özellikle yaşlı yetişkinlerde sık görülen bir hastalıktır. 65 yaş ve üzeri kişilerde, yaşa göre ayarlanmış insidansı 100.000 kişide 20,1 iken, 65 yaş altındaki kişilerde bu oran 100.000 kişide 2 olarak tespit edilmiştir. Bu veriler, yaşlı bireylerin AML geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. 2001-2013 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflandırmasına göre AML hastalarının SEER verilerini analiz eden bir çalışma, AML tanısı konulan hastaların ortalama yaşının 62 olduğunu göstermiştir. Ancak, 2011-2016 yıllarını kapsayan daha güncel bir analiz, ortalama yaşın 68'e yükseldiğini ortaya koymuştur [22].

Birleşik Krallık, Kanada, Avustralya ve İsveç gibi ülkelerde AML tanı konma ortalama yaşı 63 ile 71 arasında değişmektedir. Bu ülkelerdeki yüksek yaşam beklentisi ve gelişmiş tıbbi tanı yöntemleri daha ileri yaş hastaların da tanı almasını sağlamaktadır [23].

Hindistan, Brezilya ve Cezayir'de yapılan çalışmalarda ise AML tanısı konulan hastaların ortalama yaşı sırasıyla 40, 42 ve 45 olarak tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, bu ülkelerin daha genç bir nüfus yapısına sahip olmaları veya yaşlı AML hastalarının

tanısının sağlık hizmetlerindeki farklılıklar nedeniyle daha az olası olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, bu ülkelerdeki sağlık sistemleri ve kayıt yöntemlerindeki farklılıklar da tanı yaşındaki değişkenliklere katkıda bulunabilir. Bu veriler, AML'nin yaşa bağlı insidans oranlarındaki farklılıkları ve dünya genelindeki tanı yaşındaki değişiklikleri göstermektedir. Bu bilgiler AML'nin yönetimi ve tedavi planlamasında dikkate alınması gereken önemli unsurlar olup, hastalığın demografik eğilimlerini anlamak açısından kritik öneme sahiptir [24, 25].

ABD, İngiltere, Kanada, Danimarka, Avustralya ve Cezayir gibi ülkelerde yapılan nüfus temelli çalışmalar, erkeklerin yaşamları boyunca AML geliştirme olasılığının kadınlara göre 1,2 ile 1,6 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. 2016 yılı NCI-SEER verilerine göre erkeklerin AML tanısı alma olasılığı kadınlara kıyasla 1,6 kat fazladır [21].

Bu verilere göre, erkeklerin AML geliştirme riski kadınlara göre belirgin şekilde yüksektir. Erkeklerde AML insidansının daha yüksek olmasının nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Örneğin, erkeklerdeki bazı genetik yatkınlıklar veya hormonal farklılıklar hastalığın gelişiminde etkili olabilir. Aynı şekilde, erkeklerin maruz kaldığı belirli kimyasallar veya radyasyon gibi çevresel faktörler de risk artışına katkıda bulunabilir. Bu farkın anlaşılması, AML'nin önlenmesi ve tedavisi için cinsiyete özgü yaklaşımlar geliştirilmesini gerektirebilir. Örneğin, erkeklerde daha sık ve erken tarama programları uygulanabilir veya belirli risk faktörlerine yönelik koruyucu önlemler alınabilir. Ayrıca, tedavi stratejilerinin cinsiyet farklılıklarını dikkate alacak şekilde düzenlenmesi, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir [22, 26].

AML, 2019 yılında tüm lösemi kaynaklı ölümlerin %62'sini oluşturarak, en kötü OS oranlarından birine sahip kanser tipidir. 2005-2016 yılları arasında KLL (Kronik Lenfositik Lösemi) ve KML (Kronik Miyeloid Lösemi) hastalarında ölüm oranlarında belirgin bir azalma görülürken AML'nin ölüm oranı nispeten sabit kalmıştır [27].

2016 yılı NCI-SEER verilerine göre, AML hastalarının ortanca genel sağkalım süresi 8,5 ay olarak belirlenmiştir. Bu hastalar için 2 yıllık genel sağkalım oranı %32,0 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %24'tür. SEER 2011-2016 verilerine göre, AML'nin

ölüm oranı 100.000 kişide 2,8'dir. Erkeklerde bu oran 100.000 kişide 3,6 iken, kadınlarda 100.000 kişide 2,2'dir [21].

AML tanısı konulduğunda, 65 yaş ve üzeri hastalar için ortanca genel sağkalım süresi yalnızca 2,67 aydır. Bu yaş grubundaki hastaların yaklaşık %80'i bir yıl içinde hayatını kaybetmektedir. AML ölümlerinin en yüksek oranı 75-84 yaş aralığındaki hastalarda görülmektedir. Bu veriler, AML'nin özellikle yaşlı bireylerde çok agresif seyrettiğini ve yaş ilerledikçe sağkalım oranlarının ciddi şekilde düştüğünü ortaya koymaktadır. Bu durum, AML'nin yaşlı popülasyonlar üzerindeki yıkıcı etkisini ve hastalığın tedavisinde daha etkili stratejilere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır [22].

Türkiye'de AML epidemiyolojisini incelemek amacıyla Ege Üniversitesi Hastanesinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya, 1992 ile 2017 yılları arasında lösemi tanısı ile başvurmuş 3125 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan yaklaşık 1278'i AML tanısı ile takip edildiği saptanmıştır. Olguların %58'i erkek, %42'si kadın olarak kaydedilmiştir. Tanı konulduğunda hastaların ortalama yaşı  $50,6 \pm 18,14$  olup, ortanca yaş 52 olarak saptanmıştır. Tanı yaşı ise 18 ile 94 arasında değiştiği tespit edilmiştir [28].

Türkiye'deki lösemi vakalarının sıklığı, ülkenin farklı coğrafi bölgelerinde erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Beş Kıtada Kanser Sıklığı kaynağından alınan bilgilere göre, lösemi insidansı Türkiye'nin dört farklı ilinde (Antalya, Edirne, İzmir, Trabzon) cinsiyete göre incelenmiştir. Bu verilere göre lösemi oranları erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olarak seyretmektedir [29].

Yapılan bir diğer çalışmada ise Antalya'da erkeklerde 100.000'de 4,1 kadınlarda ise 2,5 oranında AML vakası rapor edilmiştir. Trabzon'da bu oran erkeklerde 3,8, kızlarda ise 2,2'dir. Edirne ve İzmir'de de benzer bir tablo gözlemlenmekte olup, erkekler kadınlara kıyasla daha yüksek AML oranlarına sahiptir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2004-2009 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, AML oranlarında da bir artış gözlemlenmiş; erkeklerde 2,4'ten 3,1'e kadınlarda ise 1,9'dan 2,2'ye yükselmiştir [30].

Bu bulgular, Türkiye'deki lösemi insidansının yıllar içinde arttığını ve özellikle coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiğini, ayrıca erkeklerde lösemi görülme oranının kadınlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Tüm AML vakalarının %10-15'ini APL oluşturmaktadır [31]. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1000 vakanın teşhis edildiği nadir AML alt tipidir [32].

### 2.3. Risk faktörleri ve Çevresel Nedenler

AML için risk faktörleri genetik ve çevresel birçok unsuru kapsar. AML genellikle yaşlılarda daha yaygın olup, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Down sendromu ve Fanconi anemisi gibi genetik bozukluklar myelodisplastik sendromlar (MDS) ve kronik miyeloproliferatif hastalıklar (MPN) gibi önceden mevcut hematolojik hastalıklar, benzen ve bazı petrol ürünlerine maruz kalma, yüksek doz radyasyon, kemoterapi ve radyoterapi tedavi alma öyküsü, sigara kullanımı ve aile öyküsü AML riskini artırır. Ayrıca, bazı çevresel toksinler ve kimyasallar da riski artırabilir. Bu faktörlerin kombinasyonu, kişinin AML geliştirme olasılığını etkileyebilir, ancak bu faktörlerin varlığı hastalığın kesin olarak gelişeceği anlamına gelmez [21, 27, 33-36].

**Tablo 2.1: AML Risk Faktörleri**

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Açıklama</b>
<b>İleri Yaş</b>	Yaşlandıkça AML riski artar.
<b>Cinsiyet</b>	Erkeklerde AML riski daha yüksektir.
<b>Genetik Bozukluklar</b>	Down sendromu, Fanconi anemisi gibi kalıtsal sendromlar riski artırır.
<b>Mevcut Hematolojik Hastalıklar</b>	Myelodisplastik sendromlar ve kronik miyeloproliferatif hastalıklar riski artırır.
<b>Kimyasal Maruziyet</b>	Benzen ve bazı petrol ürünleri riski artırır.
<b>Radyasyon Maruziyeti</b>	Yüksek doz radyasyona maruz kalmak riski artırır.
<b>Kemoterapi ve Radyoterapi</b>	Diğer kanser tedavilerinde kullanılan bazı ilaçlar ve radyoterapi riski artırır.
<b>Sigara Kullanımı</b>	Sigara içmek riski artırır.
<b>Aile Öyküsü</b>	AML veya diğer hematolojik kanserler için aile öyküsü riski artırır.

### 2.4. Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Hematopatoloji Derneği ve Avrupa Hematopatoloji Derneği (EAHP) ile iş birliği içinde, 2001 ve 2008 yıllarında " Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması Üçüncü ve Dördüncü Baskılarını yayımlanmıştır. 2014 yılında dünya genelinden yaklaşık 100 patolog hematolog, onkolog ve genetikçiden oluşan bir klinik danışma komitesi sınıflandırmanın dördüncü baskısını revize edilmiştir. Bu revizyonlar, üçüncü ve dördüncü baskıların temel yaklaşımını sürdürerek, AML'yi tanımlamak için klinik özellikleri, morfolojik incelemeleri, immünofenotiplemeyi, sitogenetik analizleri ve moleküler genetik bulguları birleştirmektedir [37].

**Tablo 2.2: Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskı (Revizyon Tarihi: 2017)**

<b>Tanımlayıcı Genetik Anomaliler ile Birliktelik Gösteren AML</b>
• t(8;21)(q22;q21.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML
• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ile birlikte olan AML
• t(15,17) PML-RARA ile birlikte olan AML
• t(9;11)(p21.3;q23,3); MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML
• t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML
• inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML
• t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML
• BCR-ABL ile birlikte olan AML
• NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML
• Biallelik CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML
• RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
<b>Miyelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birliktelik gösteren AML</b>
<b>Tedavi ilişkili Miyeloid Neoplazmlar</b>
<b>Başka şekilde sınıflandırılmayan AML: AML-NOS (Not otherwise spesified)</b>
• Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML
• Maturasyonsuz AML

• Maturasyonlu AML
• Akut myelomonositik lösemi
• Akut myelomonositik lösemi
• Akut monoblastik/monositik lösemi
• Saf eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Myelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
<b>Myeloid Sarkom</b>
<b>Down Sendromu İlişkili Myeloid Sendromlar</b>
• Down Sendromu İlişkili Geçici Anormal Myelopoez
• Down Sendromu İlişkili Myeloid Lösemi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2022’de Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması yenilendi. Bu sınıflandırmada AML Tanımlayıcı Genetik Anomallikleri olan AML ve Farklılaşma ile tanımlanan AML olarak iki ana başlık altında toplandı [38].

**Tablo 2.3: Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. Baskı (2022)**

<b>Tanımlayıcı Genetik Anomallikleri olan AML</b>
• PML-RARA ile birlikte olan AML
• RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML
• CFBF-MYH11 ile birlikte olan AML
• DEK-NUP214 ile birlikte olan AML
• RBM15-MRTFA ile birlikte olan AML
• BCR-ABL ile birlikte olan AML
• KMT2A rearanjmanı ile birlikte olan AML
• MECOM rearanjmanı ile birlikte olan AML

• NUP98 rearanjmanı ile birlikte olan AML
• NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML
• CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML
• Miyelodisplazi İlişkili AML (AML-MR)
• Diğer genetik değişiklikler ile birlikte olan AML
<b>Farklılaşma ile Tanımlanan AML</b>
• Minimal farklılaşmalı akut miyeloid lösemi
• Olgunlaşmamış akut miyeloid lösemi
• Olgunlaşmalı akut miyeloid lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Akut miyelomonositik lösemi
• Akut monosit lösemi
• Akut eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi

Myelodisplazi ilişkili AML (AML-MR) tanısında morfolojiye dayalı tanı kaldırılmış ve tanımlayıcı sitogenetik kriterleri ile tanımlanmıştır. Bu yeni tanımlanan genlerin %95'inden fazlası özellikle MDS veya MDS/MPN sonrası ortaya çıkan AML'de görüldüğü saptanmıştır [39, 40].

AML-MR tanısı koymak için Tablo 2.4'de belirtilen bir veya daha fazla sitogenetik veya moleküler anormallik ve/veya MDS ya da MDS/MPN öyküsü gerekmektedir.

**Tablo 2.4: Miyelodisplazi İlişkili AML Genetik Anormallikler**

Tanımlayıcı Sitogenetik Anomaliler	Tanımlayıcı Somatik Mutasyonlar
Kompleks karyotip ( $\geq 3$ anormallik)	<i>ASXL1</i>
Dengesiz translokasyon nedeniyle 5q delesyonu veya 5q kaybı	<i>BCOR</i>
Monozomi 7, 7q delesyonu veya dengesiz translokasyon nedeniyle 7q kaybı	<i>EZH2</i>
11q silinmesi	<i>SF3B1</i>
Dengesiz translokasyon nedeniyle 12p delesyonu veya 12p kaybı	<i>SRSF2</i>
Monozomi 13 veya 13q delesyonu	<i>ERKEK2</i>
Dengesiz translokasyon nedeniyle 17p'nin silinmesi veya kaybı	<i>U2AF1</i>
İzokromozom 17q	<i>ZRSR2</i>
idic(X)(q13)	

1976 yılında Fransa, Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'tan bir grup morfoloj, AML ve ALL gibi hematolojik kanserlerin farklı alt tiplerini daha objektif bir şekilde tanımlamak ve bu tanımları standartlaştırma amacıyla yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Bu sınıflandırma sistemi, Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırması olarak bilinir ve lösemi alt tiplerinin klinik ve biyolojik farklılıklarını daha iyi anlamak için tasarlanmıştır. FAB sistemi, tanı sürecinde gözlemlenilen tutarlılığı artırmayı hedeflerken, aynı zamanda immünolojik ve genetik araştırmalardan elde edilen yeni bilgileri de içerecek şekilde zamanla revize edilmiştir. Bu güncellemeler, lösemi alt tiplerinin daha doğru bir şekilde sınıflandırılmasını ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlamıştır [41, 42].

**Tablo 2.5: FAB Sınıflaması**

<b>FAB Sınıfı</b>	<b>İsmlendirme</b>
<b>M0</b>	Farklılaşmamış (İndiferansiye) AML
<b>M1</b>	Minimal Maturasyon Gösteren AML
<b>M2</b>	Maturasyonlu AML
<b>M3</b>	Akut Promyelositik Lösemi (APL)
<b>M4</b>	Akut Myelomonositik Lösemi
<b>M4Eo</b>	Eozinofili ile birlikte Akut Myelomonositik Lösemi
<b>M5</b>	Akut Monositik Lösemi
<b>M6</b>	Akut Eritroid Lösemi (Eritrolösemi)
<b>M7</b>	Akut Megakaryositik Lösemi

Son yirmi yılda akış sitometrisi ile immünofenotipleme, çeşitli hematolojik kanserlerin tanı ve sınıflandırılması için vazgeçilmez bir laboratuvar tekniği haline gelmiştir. Lösemik blastlar, genellikle aynı soy ve olgunlaşma evresindeki normal hematopoietik progenitör hücrelerin antijenik özelliklerinden farklılıklar gösterir. Bu temel prensip, lösemik blastların tespit edilmesine, immünofenotiplerinin tanımlanmasına ve dolayısıyla AML'nin doğru bir şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlamaktadır. Akış sitometrisinin bu tür hastalıkların tanısındaki önemi, doğru tedavi kararlarının alınmasına ve prognoz tespitine katkı sağlamaktadır[43, 44].

**Tablo 2.6: Sık Saptanan Yüzey Belirteçleri**

<b>Hücre Sınıfı</b>	<b>İmmünofenotipik Özellikler</b>
<b>Myelo/monoblast</b>	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
<b>Promyelosit</b>	CD117, CD13, CD33, CD15
<b>Eritroblast</b>	CD71, CD235a
<b>Monosit</b>	CD15, CD14, CD33, CD13, CD11b

## 2.5. Prognoz

AML tedavisinde prognozun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hastaların tedavi planlarının şekillendirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bu değerlendirme hastaların tedaviye yanıt verip vermeyecekleri ya da tedaviye bağlı ölüm riskini taşıyıp taşımadıkları gibi faktörler göz önünde bulundurularak sınıflandırılmasına olanak tanımaktadır. Böylece hekimler standart tedavi yöntemleri ile daha yoğun tedavi yaklaşımları arasında ya da konsolidasyon kemoterapisi ile AHKHN gibi alternatifler arasında en uygun tercihi yapabilirler. Ayrıca, bu değerlendirme süreci, mevcut tedavi seçenekleri ile deneysel ve yenilikçi tedaviler arasında karar vermede de yönlendirici bir rol oynamaktadır [45, 46].

Tanı sırasında hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, tedaviye bağlı ölüm riski (TRM) konusunda önemli bir öngörü sağlar. Ancak, yapılan çok değişkenli model analizleri, TRM riskinin artmasında yaşın tek başına belirleyici olmadığını trombosit sayısı, kreatinin seviyesi veya albümin düzeyleri gibi diğer biyokimyasal parametrelerin de etkisi olduğunu ortaya koymuştur [47].

Sekonder lösemi terimi, klinik olarak yetersiz bir tanımlamadır ve AML hastalarının sınıflandırılmasında kullanılmamalıdır. Bu hastalar, tedavi öncesi durum ve maruz kalma öyküsüne göre sınıflandırılmalı ve kemoterapi denemelerine dahil edilmelidir. Gelecekte, AML hastalarının sınıflandırılmasında genetik özellikler daha belirleyici olacak ve yaş gibi faktörler önemini yitirecektir. Yaşlı hastaların kemoterapiyi tolere etme kapasitesi azalmış olsa da, gelişmiş destekleyici bakım bu riski azaltmıştır. Tedavide, morfolojik özellikler yerine biyolojik ve genetik temellere dayanan yeni alt sınıflandırmalar geliştirilmelidir [48].

Tedavi öncesi karyotip analizi, yetişkinlerde görülen AML hastalarında prognozu belirlemede en kritik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. AML'de sitogenetik çalışmaların iki temel önemi vardır. Birincisi, sitogenetik analizler lösemi oluşumunda rol oynayan genetik mekanizmalar hakkında bilgi sağlamış ve AML'nin histopatolojik, immünofenotipik ve klinik farklılıklarını daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır. İkincisi ise kromozomal değişiklikler, teşhis ve prognoz açısından önemli tümör belirteçleri olarak kullanılabilir [49].

AML hastalarında anormal karyotiplerin görülme oranı %55 ile %78 arasında değişirken, çocuklarda bu oran %77 ile %85 arasında rapor edilmiştir. Ancak, AML

hastalarının önemli bir kısmında kromozom anormalisi gözlenmez. Son araştırmalar, sitogenetik olarak normal görünen hastalarda bile, yalnızca moleküler yöntemlerle tespit edilebilen submikroskopik genetik değişikliklerin var olabileceğini göstermiştir [50].

AML'nin farklı klinik tablolarla ilişkili tekrarlayan sitogenetik değişikliklerin belirlenmesi, genetik belirteçlerin klinik karar süreçlerine entegre edilmesinin önünü açmıştır. Hastalığın genetik kökenine dayalı olarak, AML'de en sık görülen tekrarlayan sitogenetik anormallikler t(8;21), t(15;17) ve inv(16) olup, bu değişiklikler genellikle en iyi sonuçları öngören belirteçler olarak kabul edilir ve daha uzun remisyon ve sağkalım süreleri ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, kromozom 5 ve/veya 7'nin monozomileri, kromozom 5'in uzun kolunun delesyonu ve inv(3) gibi kromozom 3'ün uzun kolundaki anormallikler veya beşten fazla farklı sitogenetik anormalliğin bulunduğu kompleks karyotipler, tedaviye zayıf yanıt ve yüksek nüks riski ile ilişkilendirilir. Bu tür kromozomal değişiklikler, olumsuz prognoz grubuna dahil edilir ve bu hastalar daha kısa bir genel sağkalım süresine sahiptir[51, 52]. Buna karşılık, AML vakalarının yaklaşık %40 ila %50'si sitogenetik olarak normaldir (CN-AML) ve bu grup, orta düzeyde bir nüks riski taşır [53].

2022 yılında güncellenen Avrupa Lösemi Ağı (ELN) risk sınıflandırma sistemi, AML hastalarının tedavi planlamasında ve prognoz tahminlerinde önemli yenilikler sunmaktadır. Bu yeni sınıflandırma, hastaların genetik anormalliklerine dayalı olarak risk gruplarına ayrılmasını sağlar ve buna ek olarak, tedaviye verilen yanıt ile minimal rezidüel hastalık (MRD) test sonuçları gibi faktörler de risk değerlendirmesi sürecine entegre edilmiştir [54].

ELN 2022'nin getirdiği önemli değişikliklerden biri, FLT3-internal tandem duplikasyon (ITD) mutasyonuna sahip tüm AML vakalarının artık orta risk grubuna dahil edilmesidir. Bu, hastaların prognozunu ve tedavi yönetimini daha isabetli bir şekilde yapabilmek için önemli bir adım olarak görülmektedir. Ayrıca MDS ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip AML vakaları artık kötü prognoz grubunda yer almaktadır. Bu değişiklikler, ELN'nin önceki sürümlerine kıyasla daha rafine bir sınıflandırma sunarak, hastaların genetik özelliklerine daha fazla odaklanmaktadır. Bu yeni sınıflandırma, hastaların tedavi sürecini ve prognozunu daha iyi yönlendirebilmek adına genetik faktörlerin önemini artırmakta ve bu sayede, daha kişiselleştirilmiş bir

tedavi yaklaşımının önünü açmaktadır [55]. ELN 2022 kriterlerine göre risk sınıflaması Tablo 2.7’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.7: ELN 2022 Risk Sınıflaması**

<b>Risk Grubu</b>	<b>Genetik Anomali</b>
<b>İyi Risk Grubu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>inv(16) (p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11</li> <li>FLT3-ITD yokluğunda NPM1 mutasyonu</li> <li>bZIP in-frame mutasyon ile CEBPA</li> </ul>
<b>Orta Risk Grubu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek Pozitif FLT3-ITD+ Mutasyonu ile Birlikte Mutant NPM1</li> <li>FLT3-ITD olmadan ya da düşük pozitif olarak vahşi tip NPM1</li> <li>FLT3-ITD Yokluğunda Vahşi Tip NPM1</li> <li>t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</li> <li>İyi ya da kötü risk grubu olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler</li> <li>Normal sitogenetik</li> </ul>
<b>Kötü Risk Grubu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>t(v;11q23.3); KMT2A reanjmanı</li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>t(8;16)(p11;p13)/KAT6A-CREBBP</li> <li>inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-Rearanjmanı</li> <li>-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>Kompleks karyotip, monozomal karyotip</li> <li>Mutant ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 veya ZRSR2</li> <li>TP53 mutasyonu</li> </ul>

APL klinik ve tedavi olarak AML’den farklılık göstermesinin yanı sıra risk sınıflaması açısından da farklılık göstermektedir. Hastalar, lökosit ve trombosit sayıları temel alınarak üç ayrı risk kategorisine ayrılmaktadır. Lökosit sayısı  $\leq 10 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $> 40 \times 10^9/L$  olan hastalar düşük risk grubunda yer almaktadır. Lökosit sayısı yine  $\leq 10 \times 10^9/L$  olan, ancak trombosit sayısı  $< 40 \times 10^9/L$  olarak tespit edilen

hastalar orta risk grubunda yer almaktadır. Yüksek risk grubunda ise lökosit sayısı  $>10 \times 10^9/L$  olan hastalar yer almaktadır [56]. APL'deki risk sınıflaması Tablo 2.8 bahsedilmiştir.

**Tablo 2.8: APL'de Risk Sınıflama Kriterleri**

<b>Risk Grubu</b>	<b>Sınıflama Kriteri</b>
<b>Düşük Risk</b>	Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$ ve Trombosit sayısı $> 40 \times 10^9/L$
<b>Orta Risk</b>	Lökosit sayısı $\leq 10 \times 10^9/L$ ve Trombosit sayısı $< 40 \times 10^9/L$
<b>Yüksek risk</b>	Lökosit sayısı $> 10 \times 10^9/L$

## 2.6. Klinik Belirtiler

AML hastaları genellikle kan hücrelerinin sayısında genel bir azalma (pansitopeni) ile ilişkili semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Bu semptomlar, yorgunluk soluk ten rengi, halsizlik, sık enfeksiyonlar, kolay morarma ve kanama eğilimi gibi belirtileri içerir ve genellikle kemik iliğinin etkili kan hücresi üretme kapasitesinin kaybindan kaynaklanır. Özellikle anemiye bağlı olan yorgunluk ve halsizlik, AML tanısından aylar önce bile gelişebilir. Ayrıca, AML hastalarının ciltlerinde küçük noktasal kanamalar (peteşi) veya morluklar (ekimoz) oluşabilir; bu, genellikle trombosit sayısındaki düşüş veya yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gibi pıhtılaşma bozukluklarıyla ilişkilidir [57].

Bazı hastalar, myeloid sarkom (kloroma) adı verilen ve kemik, yumuşak doku veya lenf düğümleri gibi çeşitli organlarda görülebilen tümör kitleleri ile başvurabilirler. Karaciğer ve dalak büyümesi (organomegali), AML hastalarının yaklaşık %10'unda gözlenebilir ve bu durum, ALL veya diğer hematolojik hastalıklara geçişi işaret edebilir. Bununla birlikte, AML'de belirgin lenf düğümü büyümesi nadirdir ve bu da hastalığın teşhisinde dikkate alınması gereken önemli bir noktadır [58].

## 2.7. Tedavi

AML tedavisinde patofizyolojinin anlaşılması ve terapinin AML tedavisinde hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde son yıllarda önemli adımlar atılmıştır. 1970'lerde sitarabin ve antrasiklinlerin AML üzerindeki etkisinin keşfi, bu iki ilacın bir arada kullanıldığı ve "3+7 rejimi" olarak bilinen tedavi protokolünün oluşturulmasına yol açmıştır. Bu tedavi, üç gün boyunca daunorubisin ve yedi gün boyunca sitarabin uygulanarak gerçekleştirilir ve uzun yıllardır AML tedavisinde standart bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, genç AML hastalarında remisyon oranlarının %30 ile %40'a yükselmesini sağlamıştır [59, 60].

İlk çalışmalar, genellikle 50-55 yaş arasındaki hastalar üzerinde yoğunlaşmış ve bu grupta beş yıllık genel sağkalım oranlarının %40-45 civarında olduğu bildirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar, yaş sınırının 60'a çıkarılmasıyla birlikte beş yıllık genel sağkalım oranlarının %30-35'e düştüğünü ortaya koymuştur. Ancak, bu yoğun kemoterapi rejimleri 60 yaş ve üzerindeki daha yaşlı hastalarda uygulandığında, beş yıllık genel sağkalım oranları %10-15'in altına düşmektedir [61, 62].

Bu bulgular, AML tedavisinde genç ve yaşlı hastalar arasında belirgin farklar olduğunu göstermekte ve tedavi yaklaşımlarının hastanın yaşına göre uyarlanması önemini vurgulamaktadır. AML tedavisindeki bu tarihsel gelişmeler, günümüzde de hastaların tedavi süreçlerinin planlanmasında rehber niteliğindedir.

AML'nin tedavisinde son yıllarda kaydedilen ilerlemeler, hastalığın klinik sitogenetik ve moleküler tetkiklerin kullanımının artması ve hastalık mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına dayanmaktadır. Bu gelişmeler, prognoz ve tedaviye yanıt tahmin gücünün artırılmasına ve belirli AML alt grupları için hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Örneğin, APL tedavisinde all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit kullanılarak kemoterapi gerektirmeyen tedavi rejimleri geliştirilmiş ve bu yöntemlerle %90'a varan kür oranlarına ulaşılmıştır. Benzer şekilde, Çekirdek Bağlayıcı Faktör (CBF) AML hastalarında gemtuzumab ozogamicin gibi CD33 hedefli monoklonal antikorların eklenmesi ile genel sağkalım oranlarını %50'den %75'in üzerine çıkarmıştır [63].

Son on yılda yapılan araştırmalar, AML'nin patofizyolojik ve moleküler alt gruplarını genişletmiş ve bu sayede hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilmiştir [64]. Özellikle yaşlı veya yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda hipometilasyon ajanları ile venetoklaks kombinasyonları, tedavi seçenekleri arasında öne çıkmıştır. Aynı zamanda, FLT3 mutasyonlu AML hastalarında FLT3 inhibitörleriyle yapılan tedaviler ve IDH mutasyonlarına sahip hastalarda IDH inhibitörleri ile yapılan tedavi yaklaşımları umut verici sonuçlar vermiştir [65, 66].

Bu gelişmeler AML tedavisinde umut verici yeni stratejilerin ortaya çıkmasına ve önceki tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesine yol açmıştır. 2017'den bu yana AML tedavisinde birçok yeni ajanın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanması, hastalık yönetiminde önemli bir ilerleme olarak görülmektedir. Bu yenilikler, AML'nin tedavisinde daha önce sınırlı olan seçeneklerin genişlemesini sağlamış ve hastaların genel sağkalım oranlarını iyileştirme potansiyeli sunmuştur.

AML tedavisinde esas hedef tam remisyonun sağlanmasıdır. Remisyonun değerlendirilebilmesi için çeşitli yanıt değerlendirme kriterleri kullanılmaktadır. 2010 ve 2017 yıllarındaki Avrupa Lösemi Ağı (ELN) rehberleri, yetişkinlerde AML tanısı ve yönetimi konusunda hekimler ve araştırmacılar arasında geniş bir kabul görmüştür. Son yıllarda, AML hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir; bu ilerlemeler arasında hastalığın moleküler patogeneziyle ilgili yeni bilgilerin edinilmesi, hastalık sınıflandırmasının güncellenmesi, genomik tanı yöntemleri ve ölçülebilir rezidüel hastalığın değerlendirilmesindeki teknolojik ilerlemeler yer alır. Bu yenilikler, ELN yanıt kriterlerinin güncellenmesini gerekli kılmıştır ve 2022 yılında güncellenmiştir [67]. Tablo 2.9'da ELN 2022 AML yanıt değerlendirme kriterlerinden bahsedilmiştir.

**Tablo 2.9: ELN 2022 AML Yanıt Değerlendirme Kriterleri**

<b>Kategori</b>	<b>Tanım</b>
<b>Tedavi Yanıt Durumu</b>	
<b>Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) olmadan CR (CRMRD-)</b>	Tedavi öncesinde genetik belirteçler ölçüldüyse, RT-qPCR veya MFC (Çok Parametrel Akış Sitometrisi) kullanılarak yapılan MRD testlerinde negatifleşen tam remisyon

<b>CR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik iliği blastlarının %5'in altında olması</li> <li>- Dolaşımdaki blastların olmaması</li> <li>- Ekstramedüller hastalığın bulunmaması</li> <li>- Mutlak nötrofil sayısının (ANC) <math>\geq 1.0 \times 10^9/L</math> (1,000/<math>\mu</math>L) olması</li> <li>- Trombosit sayısının <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> (100,000/<math>\mu</math>L)</li> </ul>
<b>İnkomplet hematolojik yanıtlı CR (CRi)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diğer tam remisyon (CR) kriterleri sağlanmış.</li> <li>- Mutlak nötrofil sayısı (ANC) <math>1.0 \times 10^9/L</math>'nin (1,000/<math>\mu</math>L) altında.</li> <li>Veya</li> <li>- Trombosit sayısı <math>100 \times 10^9/L</math>'nin (100,000/<math>\mu</math>L) altında.</li> </ul>
<b>Morfolojik lösemisiz durum (MLHS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik iliği blastları <math>&lt;5\%</math></li> <li>- Dolaşımda blast bulunmaması</li> <li>- Ekstramedüller hastalığın olmaması</li> <li>- Hematolojik iyileşme gerekli değil</li> </ul>
<b>Parsiyel remisyon (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periferik kanda tam yanıt alınması</li> <li>- Kemik iliği blast oranının %5 ile %25 arasına düşmesi</li> <li>- Tedavi öncesi kemik iliği blast oranında en az %50 azalma sağlanması</li> </ul>
<b>Tedavi Başarısızlığı</b>	
<b>Refrakter Hastalık</b>	-İntensif indüksiyon tedavisinin 2 küründen sonra veya intesif olmayan indüksiyon tedavisine başladıktan 180 gün sonra tam remisyon (CR) veya İnkomplet hematolojik yanıtlı CR (CRi) elde edilememesi durumu
<b>Relaps Hastalık</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kemik iliği blastlarının %5 veya daha fazla olması</li> <li>- En az bir hafta arayla alınan 2 periferik kan örneğinde blastların yeniden ortaya çıkması</li> <li>-Ekstramedüller hastalığın gelişmesi</li> </ul>
<b>Belirlenemeyen Nedenle Ölümler</b>	-Kemoterapi siklusu tamamlanamadan veya tamamlandıktan 7 gün önce, ya da tedavi bittikten 7 gün sonra, periferik kanda blast olmamasına rağmen kemik iliği örnekleme yapılamadan gerçekleşen ölümler.
<b>Aplastik Dönemde Ölümler</b>	-Kemoterapi rejiminin tamamlanmasından sonraki 7 gün içinde, aplastik veya sitopenik dönemde, ve ölümden

	önceki 7 gün içinde alınan kemik iliği örneğinde kalıcı bulguların olmadığı durumlarda gerçekleşen ölümler.
--	---

### 2.7.1. İndüksiyon Tedavisi

Nisan 2017 yılına kadar AML için uygulanan indüksiyon tedavisi, 1973'te kullanılan tedavi yöntemlerinden pek farklı değildi. AML indüksiyon tedavisinin kökeni 1950'lere dayanmakta olup bu dönemde, merkaptopurin (6MP) ve metotreksat ile tedavi edilmekteydiler [68]. 1970'lere gelindiğinde, “7 + 3” rejimi ortaya çıkmış olup bu tedavi yöntemi önemli bir dönüm noktası haline gelmişti. Peter Wiernik, 1972'de 22 hastayı, 3 gün boyunca 60 mg/m<sup>2</sup> dozunda daunorubisin ile tedavi ettiği bir çalışmada, hastaların %50'sinin tam remisyona ulaştığını ve POMP (6MP, vinkristin metotreksat, prednizon) rejimi ile tedavi edilen hastalarda ise remisyona ulaşma oranının %28 olduğunu saptamıştır [69].

Takip eden bir pilot çalışmada, 15 hastadan 13'ünde tam remisyon sağlanmış. Daha sonra 45 mg daunorubisin kullanarak, infüzyon yöntemiyle verilen sitarabin (Ara-C) ile bolus şeklinde verilen sitarabini ve 2 + 5 rejimini 7 + 3 rejimiyle karşılaştıran dört kollu bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, 7 + 3 rejimi ve infüzyonla uygulanan Ara-C, %71 yanıt oranı ile en etkili tedavi olarak saptanmıştır [70]. Ardından, daunorubisin 45 mg dozu, daunorubisin 30 mg ve doksorubisin 30 mg ile kıyaslanmış ve 45 mg daunorubisin, %77 yanıt oranı ve daha az gastrointestinal yan etki ile üstün bulunmuştur [71].

50 yaş ve altındaki hastalarda, infüzyonla verilen sitarabin ve antrasiklin kombinasyonunu içeren daha fazla hasta popülasyonlu çalışmalarda, tam remisyon oranları genellikle %60 ile %70 arasında saptanmıştır. Günümüzde de birçok sağlık kuruluşunda, antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu, AML tedavisinde kullanılan indüksiyon tedavisinin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir. Ancak, yeni tanı AML hastalarının yaş, ek hastalıklar veya Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu nedeniyle bu ilk basamak tedaviye %50'sinden daha azı uygun aday olduğu ve 80 yaş üzerindeki hastaların yalnızca %10-20'si bu tedaviyi aldığı saptanmıştır [72, 73].

AML'de klinik sonuçlar, özellikle yaşlı hastalarda oldukça değişkenlik göstermektedir. ABD'deki NCI-SEER verilerine göre, AML hastalarında 5 yıllık genel

sağkalım oranı yaklaşık %27'dir. Ancak, yaş ilerledikçe bu oranlar dramatik bir şekilde düşmektedir. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %5'in altına indiği ve bu hastaların çoğunun, tanıdan sonraki ilk yıl içinde hayatını kaybettiği saptanmıştır [74].

Bununla birlikte, doğru bir şekilde seçilen yaşlı hastalar, yoğun tedaviden önemli ölçüde fayda görebilirler. Veriler, hiçbir tedavi almayan hastaların en kısa genel sağkalıma sahip olduğunu, yoğun indüksiyon tedavisi alan hastaların ise en uzun genel sağkalım süresine ulaştığını göstermektedir. Özellikle 65 yaş ve üzerindeki hastalarda herhangi bir tedavi almak, ölüm riskini %33 oranında azaltmaktadır. Yoğun indüksiyon tedavisi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 18,9 ay iken, hipometilasyon ajanlarıyla tedavi edilenlerin 6,6 ay, tedavi almayanların ise sadece 1,5 ay yaşam süresi olduğu görülmüştür. Aktif tedavi, yaşlı hastalarda bile genel sağkalımı önemli ölçüde uzatabildiği saptanmıştır [75, 76].

İlk basamak yoğun indüksiyon kemoterapisi için uygun olmayan yeni tanı konmuş AML hastaları için hipometilasyon ajanlar (HMA) genellikle tedavi olarak kullanılır [77, 78]. Ancak, son yıllarda sitogenetik ve moleküler anormalliklerin AML hastalarının risk sınıflaması ve tedavi yönetiminde oynadığı rol üzerine yeni veriler elde edilmiştir. Genetik mutasyonları hedef alan yeni tedaviler, bu zor tedavi edilen hasta grubunda genel sağkalım oranlarını artırmıştır [79]. AML'de genel sağkalımı etkileyen birçok mutasyon daha önce tanımlanmış olup bunlar arasında NPM1 geni, CCAAT/CEBPA geni ve FMS ilişkili tirozin kinaz 3 geni (FLT3) yer alırken, son dönemde IDH geni de önem kazanmıştır. IDH1 ve IDH2 mutasyonları AML'de en yaygın görülen genetik mutasyonlardan olup, hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edilmiştir [80]. Bununla birlikte, IDH mutasyonu, AML için yeni ilaç geliştirme sürecinde potansiyel bir hedef olarak öne çıkmaktadır ve IDH inhibitörlerinin kullanımı, IDH1/IDH2 mutasyonlu (mIDH1/mIDH2) AML hastalarının prognozunu iyileştirebilir [81, 82].

AML tedavisi, dünya genelinde ilaç onay süreçlerindeki farklılıklar, geri ödeme politikaları, tedavi kılavuzları ve kemoterapiye uygunluk tanımları nedeniyle ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. ABD'de, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, yoğun kemoterapi için uygun olmayan 60 yaş ve üzeri hastalarda HMA ve venetoklaks (BCL-2 inhibitörü) kombinasyonunun kullanılmasını

önermektedir[78]. mIDH1 mutasyonlu, 60 yaş ve üzeri ve yoğun kemoterapi için uygun olmayan veya yoğun kemoterapiyi reddeden hastalar için önerilen tedaviler arasında HMA-Venetoklaks kombinasyonu, Azasitidin-İvosidenib kombinasyonu ve ivosidenib monoterapisi yer almaktadır[79]. mIDH2 mutasyonu olan hastalar için NCCN kılavuzları, HMA-Venetoklaks kombinasyonu veya enasidenib monoterapisini önerirken, FLT3 mutasyonu taşıyan hastalar için HMA-Venetoklaks önerilmektedir [78].

FLT3 mutasyonuna sahip AML hastalarında yapılan çalışmalarda, multitarget kinaz inhibitörü midostaurinin standart kemoterapi rejimine eklenmesi, tedavi sonuçlarında önemli iyileşmeler sağlamıştır. Özellikle, bu kombinasyonun uygulanması, hastaların genel sağkalım süresini anlamlı derecede uzatmış ve DFS oranlarını artırmıştır [83].

Venetoklaks (ven) ve azasitidin (Aza) kombinasyonu, yoğun kemoterapi (IC) için uygun olmayan yeni tanı almış AML hastalarında kullanımı üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Ven-Aza rejimi, yüksek yanıt oranları ve derin, kalıcı remisyonlar sağlayabilme potansiyeli ile dikkat çekmekte ve bu nedenle bazı IC adaylarında bu tedavinin uygulanıp uygulanmaması gerektiğine dair sorular doğmaktadır. Colorado Üniversitesi'nde 2007 Ocak ile 2020 Ağustos tarihleri arasında AML tanısı konmuş 359 hasta üzerinde yapılan çalışmada 143 hasta ven ve aza kombinasyonunu alırken, 149 hasta yoğun kemoterapi (IC) rejimiyle tedavi edilmiştir. Geriye kalan 67 hasta ise diğer tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiştir. İki tedavi grubu arasındaki CR, CRi ve MLHS durumları genel yanıt adı altında toplanılıp karşılaştırılmıştır. Ven/aza tedavisi alan hastalar için genel yanıt oranı %76.9 olarak tespit edilmiş ve bu oran, IC tedavisi gören hastalardaki %70.5 oranıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayıp gruplar arasında tedavi sonrası ilk 30 gün içinde meydana gelen erken ölüm oranları açısından da anlamlı bir fark gözlenmemiş [84].

APL'de ise indüksiyon tedavisi, günde ikiye bölünerek uygulanan oral ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve belirli günlerde intravenöz bolus olarak verilen idarubisin (12 mg/m<sup>2</sup>/gün) kombinasyonundan oluşmaktadır. ATRA, tam hematolojik remisyon sağlanana kadar ya da en fazla 90 gün boyunca kullanılmaktadır [85]. Daha sonraki çalışmalarda ATRA ile ATO (Arsenik trioksit) kombinasyonunun, düşük ve orta riskli

hastalarda yüksek remisyon oranları sağlamış, nüksüz sağkalım (RFS) süresini uzatmış ve hematolojik remisyonla ulaşma süresini kısalttığı görülmüştür [86].

### 2.7.2. Re-İndüksiyon Kemoterapisi

Birincil refrakter AML ve erken relaps, AML tedavisinin en karmaşık ve zorlayıcı durumları arasında yer almaktadır. Birincil refrakter hastalık, yoğun indüksiyon kemoterapisinin 1-2 küründen sonra tam remisyon elde edilememesi anlamına gelir yani hastanın kemik iliğinde %5 veya daha fazla blast hücresinin kalmasıdır. Bu durum, AML hastalarının %10 ila %40'ında görülebilir [87, 88]. Erken relaps ise, tam remisyon sağlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde hastalığın yeniden nüksetmesi olarak tanımlanır. Bu, geç relapstan (6 aydan uzun süre sonra meydana gelen relaps) farklı bir şekilde ele alınır çünkü erken relaps, tedaviye yanıt ve genel sağkalım açısından daha kötü sonuçlara yol açar [89].

Hastanın yaşı, genel sağlık durumu (performans durumu), var olan diğer hastalıkları, sitogenetik bulguları, moleküler yapısı ve bireysel hasta tercihleri gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Her hasta kendine özgü özelliklere sahip olduğundan, tedavi planı da bu özelliklere uygun olarak kişiselleştirilir. Tedavi seçiminde multidisipliner bir yaklaşım benimsenir ve her hastanın özel durumu dikkate alınarak en uygun tedavi stratejisi belirlenir. Bu tür zorlu durumlarda, doğru tedavi kararları vermek, hastanın uzun vadeli sağkalım şansını artırmak için kritik bir rol oynamaktadır [90].

Re-indüksiyonda kullanılan protokoller arasında en yaygın FLAG (fludarabin, yüksek doz sitarabin, G-CSF), FLAG-IDA (idarubisin eklenmiş FLAG), EMA (mitoksantron, etoposid, sitarabin) ve HiDAC (yüksek doz sitarabin) kullanılmaktadır. Ayrıca, CPX-351 gibi liposomal formülasyonlar, özellikle tedaviye ikincil AML vakalarında kullanılmaktadır[91]. Ancak halen en etkili salvage veya ikinci basamak kemoterapi konusunda fikir birlikteliği yoktur. Çünkü salvage tedavisi, genellikle ilk indüksiyon tedavisi sırasında kullanılmayan farklı ilaçların kombinasyonunu içerir ve çeşitli kombinasyonlar denenmiştir. Farklı salvage tedavi rejimlerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu durum için yaygın olarak kabul edilen bir standart tedavi hala bulunmamaktadır [92, 93].

### 2.7.3. Konsolidasyon Kemoterapisi

AML tedavisinde konsolidasyon tedavisi, remisyon indüksiyon tedavisinden sonra uygulanan ikinci aşama tedavi olarak bilinir. Bu aşamada tedavinin amacı vücutta kalan ve standart yöntemlerle tespit edilemeyen lösemik hücreyi ortadan kaldırmak ve böylece hastalığın nüksetmesini önlemektir [94].

Konsolidasyon için tedavi seçenekleri kemoterapi ve hematopoitik kök hücre nakli olarak iki ana başlıkta incelenebilir. AML konsolidasyon aşamasında kullanılan çeşitli kemoterapi ve kombinasyon rejimleri, hastalığın alt tipine ve hastanın genel durumuna göre belirlenir. Bu tedavi seçenekleri arasında yüksek doz sitarabin (Ara-C), idarubisin-ARA-C, daunorubisin-ARA-C, gemtuzumab-ARA-C gibi kombine tedavi rejimleri yer alır. Her bir kombinasyon hastaların indüksiyon sonrası nüks oranını azaltmak ve genel sağkalım oranlarını artırmak amacıyla dikkatlice seçilmesi gerekmektedir [95, 96].

AHKHN, AML tedavisinde bağışıklık sisteminin lösemi hücrelerine karşı verdiği yanıtı, yani graft-versus-leukemia etkisini güçlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu yaklaşım özellikle kötü riskli ve orta riskli AML hastalarında, transplantasyon için uygun görülen kişilerde, DFS oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Bununla birlikte, AHKHN her hasta için uygun bir seçenek olmayabilir. İleri yaş, ek hastalıklar, uygun donör adayının bulunamaması veya performans durumunun kötü olması gibi faktörler nakil sürecini zorlaştırabilir. Ayrıca, nakil yapılsa bile bazı hastalarda hastalık tekrar nüks edebilir ve bu nükslerin tedavi edilmesi genellikle oldukça karmaşık ve zorlu bir süreçtir. Bu durum, AHKHN sonrası takip ve tedavi planlamasının ne kadar kritik olduğunu göstermektedir [97, 98].

APL'de ise tam remisyon elde eden tüm hastalara üç aylık konsolidasyon tedavisi uygulanmaktadır. İlk ay konsolidasyon rejiminde, 1. günden 4. güne kadar idarubisin ve 1. günden 15. güne kadar ATRA verilmektedir. İkinci ay konsolidasyon rejiminde 1. günden 5. güne kadar mitoksantron, 1. günden 15. güne kadar ATRA verilmektedir. Üçüncü ay konsolidasyon rejiminde ise 1. ve 2. günde idarubisin, 1. günden 15. güne kadar ATRA verilmektedir [85].

#### 2.7.4. İdame Tedavi

AML hastalarının yeni tedavi yöntemleri ile remisyona girmelerine rağmen %40'ı ilk 5 yıl içinde nüks etmektedir[99]. Bu durum, AML tedavisinde önemli bir zorluk ortaya çıkarmaktadır. İndüksiyon kemoterapisi, konsolidasyon kemoterapisi veya AHKHN ile hastalık kontrolü sağlansa bile, AML hastalarının nüks etme eğiliminden dolayı idame tedavi üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Birçok klinik çalışma, AML tedavisinde idame tedavinin DFS üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir, ancak genel sağkalım açısından faydalar nadiren bildirilmiştir. İdame tedavi, kalan hastalık klonlarını baskılayarak morfolojik DFS süresini uzatabilir. Ancak, idame tedavisi sonrasında nüks eden hastalarda uygulanacak kurtarma tedavilerinin etkinliği üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

İdame tedavisiyle DFS'de artış görülse de, OS'de aynı oranda bir artış olmayabilir. İdame tedavisi üzerine yapılan randomize klinik çalışmalarda, idame tedavisi alan ve gözlem altında tutulan hastaların nüks sonrası kurtarma tedavisine yanıtları ve sağkalım sonuçları ayrıntılı bir şekilde ele alınmalıdır, böylece bu süreçler daha iyi anlaşılabilir.

Remisyon durumundaki AML hastalarında AHKHN'nin greft-versus-leukemia etkisi sayesinde nüksü önlemede önemini ortaya koyması üzerine interlökin-2 (IL-2) gibi immün adjuvanlar idame tedavi ajanı olarak çeşitli çalışmalarda uygulanmıştır. IL-2, sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri güçlü bir şekilde aktive eden bir ajan olup anti tümöral etki beklenilmiştir. Ancak IL-2 üzerine 1990'ların sonlarından 2010 yılına kadar yapılan birçok klinik çalışma sonucunda hastaliksız sağkalım veya genel sağkalım üzerinde bir fayda sağlamadığını göstermiştir [100, 101].

Lenalidomid, multipl miyelomda etkili bir idame tedavi ajanı olarak kullanılsa da, AML'de benzer başarıyı yakalayamamıştır. Yüksek riskli AML hastalarında yapılan çalışmalarda, lenalidomidin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını artırdığı gösterilmiştir, ancak ciddi yan etkiler kullanımı sınırlamıştır. Buna rağmen, lenalidomidin kombinasyon tedavileri veya farklı stratejilerle yeniden değerlendirilmesi potansiyel olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir [102, 103].

AML hastalarının %25'inde görülen FLT3-ITD mutasyonları, özellikle yüksek FLT3-ITD allel oranına sahip hastalarda kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Bu hastalar kemoterapi sonrasında nüksü önlemek için AHKHN yapılması gerekir, ancak nakil sonrası bu grupta nüks oranı yüksektir. Sorafenib, FLT3-ITD, RAS ve RAF gen aileleri, KIT, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörü ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü reseptörü gibi AML'nin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan birçok yolu bloke eden bir multikinaz inhibitörü olup kemoterapi ile birlikte kullanıldığında remisyon süresini uzatabilir [104]. Ayrıca, sorafenibin nakil öncesi veya sonrası kullanımını nüksü azaltabilir ve sağkalımı iyileştirebildiğine dair Faz 3 çalışmaları mevcuttur [105].

FLT3-ITD mutasyonu olan AML tanılı hastalarda Quantum isimli bir randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaya 2016 yılında başlanmış ve 18-75 yaş arasında olan toplam 539 hasta dahil edilmiştir. Hastalara quizartinib indüksiyon konsolidasyon ve 36 ay idame tedavi olarak uygulanması planlanmıştır [106].

Bir diğer idame kemoterapi protokolü ise düşük doz ciltaltı ARA-C protokolüdür. Literatür tarandığında 10 gün ile 21 gün ciltaltı 12 saatte bir 10 mg/m<sup>2</sup> şeklinde uygulanmakta olduğu görülmüştür [107].

Azasitidin ve desitabin gibi hipometilasyon ajanları (HMA), AML hastalarında idame tedavisi olarak incelenmektedir, ancak bu tedavilerin etkinliği konusunda sınırlı sayıda ileriye dönük çalışma bulunmaktadır. Bu ajanlar, hücrel hipometilasyonu ve epigenetik değişiklikleri tetikleyerek, lösemi hücreleri üzerinde doğrudan etkiler ve potansiyel bağışıklık düzenleyici özellikler gösterir [108]. HMA'lar, aynı zamanda yoğun tedaviye uygun olmayan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak ve AHKHN yapılamayan hastalarda idame tedavisi olarak kullanımı onaylanmıştır [109].

Ancak HMA'nın idame tedavisi olarak değerlendirildiği ilk çalışmalar, örneklem büyüklüklerinin küçüklüğü, nüks riskinin çeşitliliği ve ileriye dönük bir kontrol grubunun eksikliği nedeniyle sonuçların yorumlanmasında zorluklar yaşanmıştır. Oral azasitidin (CC-486) ve oral desitabin/cedazuridin gibi formülasyonların geliştirilmesi, HMA'ların nakil sonrası idame tedavisi olarak kullanımını daha uygulanabilir ve cazip hale getirmiştir. Halen devam eden birçok klinik çalışma, bu oral ilaçların güvenliğini ve etkinliğini incelemektedir. Bu

çalışmalar arasında, oral azasitidin için yürütülen bir faz 3 çalışması ve oral desitabin/cedazuridin için yürütülen bir faz 1 çalışması bulunmaktadır [110, 111]. Ayrıca, HMA'nın diğer ajanlarla kombinasyonu ile ilişkili çalışmalar yürütülmektedir.

Venetoklaks, Bcl-2 proteinini hedefleyen bir küçük molekül inhibitörüdür ve hücre ölümünü (apoptoz) düzenler. Yakın zamanda yapılan bir faz 1 çalışması AHKHN sonrası yüksek riskli AML ve MDS hastalarında venetoklaksın bir yıl boyunca tolere edilebildiğini göstermiştir. Ancak, hastaların %11'i yan etkiler veya nakil komplikasyonları nedeniyle tedaviyi bırakmış, yarısında ise yan etkilerden dolayı doz ayarlamaları yapılmıştır [112].

Remisyon sonrası daunorubisin, sitarabin ve 6-tioguanin ve siklofosfamid idame kemoterapisi (TAD) kullanılabilir. Bu protokol 4 ayaktan oluşan ve her bir kemoterapi ayapını ayda bir kez almaktadır. 1. ay daunorubisin-ARA-C, 2. Ay 6-Tioguanin-ARA-C, 3.ay siklofosfamid-ARA-C ve 4 ay ise 6-Tioguanin-ARA-C alınarak tamamlanmaktadır [113, 114].

Diğer AML subtiplerinden farklı olarak APL'de idame tedavi 1999 yılından beri uygulanmakta olup genel sağkalımda artış sağlamakta ve nüks oranını azaltmaktadır. Konsolidasyon tedavisi tamamlandıktan sonra, PML/RAR $\alpha$  testi negatif olan hastalara idame tedavisi başlanmakta olup günde 50 mg/m<sup>2</sup> oral merkaptopürin, haftada 15 mg/m<sup>2</sup> intramüsküler metotreksat ve her 3 ayda bir 15 gün boyunca 45 mg/m<sup>2</sup> oral ATRA verilmektedir. İdame tedavisi 2 yıl sonrasında sonlandırılmaktadır [85, 115].

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif kohort çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni

1 Ocak 2003 – 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve AML tanısı ile takip edilen hastalar hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenmiş ve çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirilmiştir. Hastane sisteminde AML tanısı alan 641 hasta belirlendi; ancak 144 hasta çeşitli sebeplerle çalışmadan çıkarıldı. Bu 144 hastanın 73'ü farklı kliniklerde tanı ve tedavi almış olup yalnızca KİT amacıyla kliniğimize başvurmuştu. 42 hasta tedaviyi yarıda bırakması, 29 hasta ise takiplerini dış merkezde sürdürmeye karar vermesinden kaynaklı çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak 497 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### Dahil Edilme Kriteri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Akut miyeloid lösemi tanısı olması

#### Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- Nucleus üzerinden medikal bilgilere veya hasta sonuçlarına ulaşamaması

#### 3.3. Araştırmada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmada hastaların verileri retrospektif olarak elektronik sistemden elde edilmiştir. Hastaların tanı anında demografik verileri, komorbiditeleri, laboratuvar tetkikleri, kimlere medikal tedavi verildiği kaydedilmiştir. Verilen indüksiyon konsolidasyon ve idame rejimleri, tedaviye yanıtları, KİT durumu, tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar, mortalite oranları, nüks durumları değerlendirilmiştir.

Hastalara verilen indüksiyon tedavileri remisyon hedefi olan ‘intensif’ rejim ve remisyon hedefi olmayan ‘intensif olmayan’ rejim olarak ikiye ayrılmıştır. Standart indüksiyon almayan hastaların, aldığı tedavilerin ilk dozu indüksiyon, ikinci ve diğer dozlar ise idame tedavi olarak değerlendirilmiştir. Tam remisyon değerlendirmesi için hastaların tedavi verildikten sonra yapılan kemik iliği örneklerindeki blast yüzdeleri baz alınmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS sürüm 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında yerine göre bağımlı örneklem T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student-t testi veya Mann Whitney U testinden;  $\geq 3$  bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testinden yararlandı. Parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

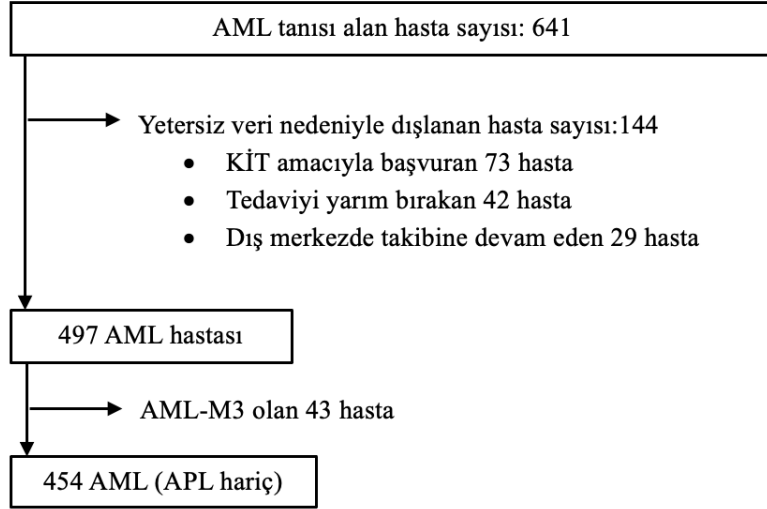
### 3.5. Etik Kurul Onayı

Tüm hastalar, hastaneye yatışları öncesinde, kurum politikası gereği, tıbbi kayıtlarının klinik araştırmalarda kullanılabileceği konusunda aydınlatılmış onam alınmaktadır.

Araştırma, etik açıdan uygunluğunu sağlamak amacıyla Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Araştırmanın etik kurul onayı, 19.03.2024 tarihinde SBA 24/393 etik kurul numarası ile alınmıştır.

## 4. BULGULAR

AML tanısı alan hastalar; prognoz, tedavi ve takip açısından birbirinden farklı antiteler olması nedeniyle APL ve diğerleri olarak ikiye ayrıldı. Çalışmaya APL dışı AML olan toplam 454 ve APL olan 43 hasta dahil edildi.



**Şekil 4.1: Hasta Seçimi**

Şekil 4.1’de APL dışı AML hastalarının seçim aşamaları gösterilmektedir.

### 4.1. APL Dışı AML

1 Ocak 2003- 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bölümü’ne başvuran ve AML (APL hariç) tanısı alıp, takip ve tedavisine burada devam eden 454 hasta saptandı. Hastaların 200’ü (%44,1) kadındı. Tanı anında yaş ortalaması  $54,1 \pm 16,5$  (min:18, maks:86,9) olarak saptandı. 268 hastanın tanı sırasındaki vücut kitle indeksine(VKİ) ulaşılabildi ve ortalama VKİ değerleri  $25,7 \text{ kg/m}^2$  (23,1-28,4) olarak saptandı. 448 hastanın sigara ve alkol kullanım öyküsüne ulaşıldı. Bilgisine ulaşılabilenlerin %65,8’inin sigara öyküsü yokken, %22,1’i aktif içici, %12,1’i eski içiciydi. Alkol kullanımına bakıldığında %8,9’unun geçmişte ya da günümüzde alkol kullanım öyküsü mevcuttu. ECOG skoruna ulaşılabilen 201 hastanın ortalama ECOG skoru 1 (0-2) olarak saptandı.

Hastalar sık görülen komorbiditeler açısından incelendiğinde %25,1’inde HT, %15’inde DM, %11’inde KAH, %5,9’unda aritmi, %4,8’inde romatolojik hastalık, %3,1’inde psikiyatrik hastalık %3,1’inde KOAH, %2,7’ünde kalp yetmezliği, %1,5’ünde SVO %2,2’sinde peptik ülser tanısı mevcuttu. Hastaların 43’ü (%9,5) kemik iliği biyopsisi yapılmadan önce MDS dışında bilinen bir maligniteye sahipti.

**Tablo 4.1.1: APL Dışı AML Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri**

<b>Parametre, (n:454)</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Yaş</b>	52,9 ± 16,6
<b>Cinsiyet, Kadın</b>	200 (%44,1)
<b>VKİ, kg/m<sup>2</sup> (n:268)</b>	25,7 (23,1-28,4)
<b>ECOG PS, (n:201)</b>	1 (0-2)
<b>0</b>	52 (%25,9)
<b>1</b>	84 (%41,8)
<b>2</b>	34 (%16,9)
<b>3</b>	18 (%9)
<b>4</b>	13 (%6,5)
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	
<b>Aktif İçici</b>	99 (%22,1)
<b>Eski İçici</b>	54(%12,1)
<b>Komorbiditeler, n (%)</b>	
<b>Hipertansiyon</b>	114 (%25,1)
<b>DM</b>	68 (%15)
<b>KAH</b>	50 (%11)
<b>Malignite</b>	43 (%9,5)
<b>Aritmi</b>	27 (%5,9)
<b>Romatolojik Hastalık</b>	22 (%4,8)
<b>Psikiyatrik Hastalık</b>	14 (%3,1)
<b>KOAH</b>	14 (%3,1)
<b>Kalp Yetmezliği</b>	12 (%2,7)
<b>Peptik Ülser</b>	9 (%2)
<b>SVO</b>	7(%1,5)

\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay

Hastalarının tanı anındaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, hemoglobin ortalama  $\pm$  SS;  $9,2 \pm 2,1$  g/dL olarak saptandı (min 3,9 g/dL, maks 17,1 g/dL). Lökosit sayısı ortanca (IQR),  $10 (2,75-37,15) \times 10^3$  /mcl iken; monosit sayısı ortanca  $1,2 (0,2-7,6) \times 10^3$  /mcl olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı, kreatinin ve elektrolit değerleri ortalamaları tabloda sunulmuştur (Tablo 4.1.2).

**Tablo 4.1.2: APL Dışı AML Hastalarının Tanı Anında Laboratuvar Bulguları**

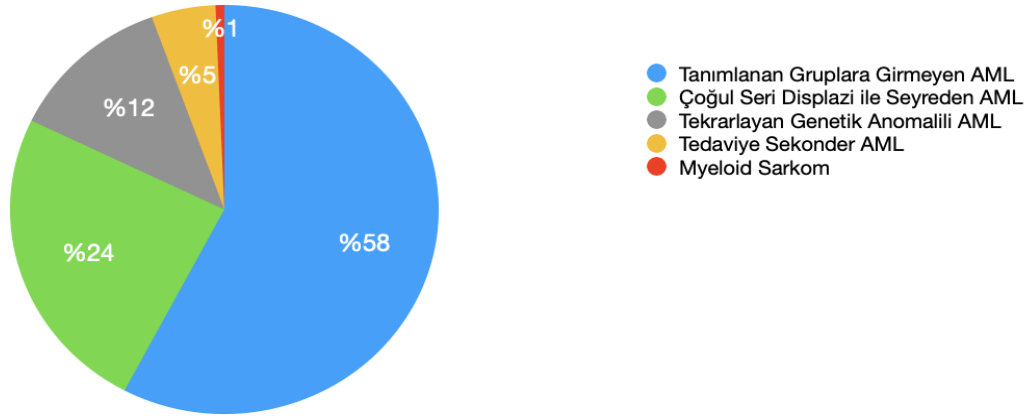
Parametre	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	$9,2 \pm 2,1$ (min-max 3,9-17,1)
Lökosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	10 (2,75-37,15)
Nötrofil sayısı, $\times 10^3$ /mcl	1,43 (0,4-9,62)
Monosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	1,2 (0,2-7,6)
Lenfosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	2,3 (1,2-5,5)
Nötrofil-lenfosit oranı	0,78 (0,21-3,03)
Trombosit sayısı, $\times 10^3$ /ml	47 (27-93)
Ürik asit, mg/dl	5,1 (3,8-6,5)
LDH, U/l	529 (285,5-1047)
Sodyum, mEq/L	138 (136-140)
Potasyum, mEq/L	3,9 (3,6-4,2)
Fosfor, mg/dL	3,4 (3-4)
Magnezyum, mg/dL	2 (1,7-2,2)
Kreatinin, mg/dl	0,81 (0,67-1,01)
Bilirubin total, mg/dL	0,65 (0,47-0,92)

APL dışı AML tanılı hastalar Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre incelendiğinde, 262’si (%57,7) “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 111’i (%24,4) “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 56’sı (%12,3) “tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML”, 22’si (%4,8) “tedaviye sekonder AML” iken 3’ü (%0,7) “miyeloid sarkom” olarak saptandı (Tablo 4.1.3).

**Tablo 4.1.3: Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre AML Sınıflaması (APL Hariç)**

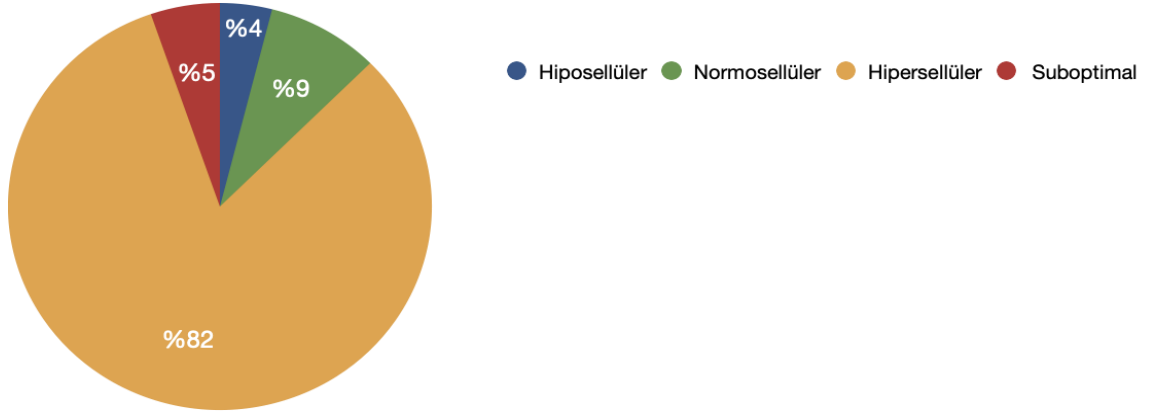
Parametre	Sıklık
<i>Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML</i>	<b>262 (%57,7)</b>
<i>Çoğul Seri Displazi ile Seyreden AML</i>	<b>111 (%24,4)</b>
<i>Tekrarlayan Genetik Anomalili AML</i>	<b>56 (%12,3)</b>
<i>Tedaviye Sekonder AML</i>	<b>22 (%4,8)</b>
<i>Myeloid Sarkom</i>	<b>3 (%0,7)</b>

\*AML: Akut Myeloid Lösemi



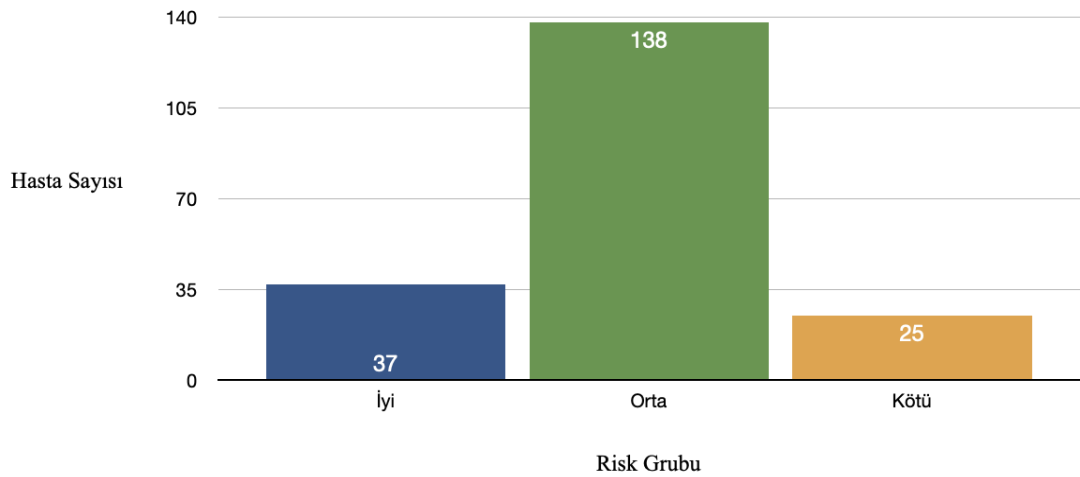
**Şekil 4.1.2: APL dışı AML hastalarının Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre AML Sınıflaması**

APL dışı AML tanılı hastalar Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. baskısına göre incelendiğinde, 340 hastanın ‘morfolojik farklılaşma ile tanımlanan AML’ grubunda, 111 hastanın ‘tanımlayıcı genetik anomali içeren AML’ grubunda ve 3 hastanın ise myeloid sarkom grubunda yer aldığı saptandı.



**Şekil 4.1.3: APL Dışı AML Tanı Anı Kemik İliği Selülarite Dağılımı**

Hastaların tanı anında yapılan kemik iliklerinde selülarite incelendiğinde 373 hastanın hipsellüler, 39 hastanın normosellüler ve 18 hastanın ise hiposellüler kemik iliğine sahip olduğu görüldü. 24 hastada kemik iliği biyopsisi suboptimal olmasından ötürü selülarite değerlendirilemedi. Değerlendirmeye uygun kemik iliği olan 367 hastanın kemik iliği aspirasyon yaymasında blast oranı değerlendirilebilirken, 87 hastanın blast oranı değerlendirilemedi. Değerlendirilebilen hastaların %95,6'sı %20 üzerinde blast oranına sahipken, %4,4'ü %20'nin altında blast oranında sahipti (Şekil 4.1.3).

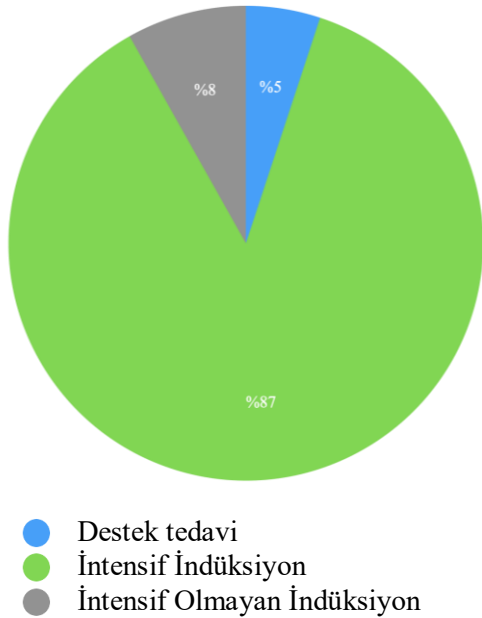


**Şekil 4.1.4: APL Dışı AML Tanılı Hastaların ELN2022 Göre Risk Sınıflaması**

350 hastanın tanı anındaki flow sitometrisine ulaşılabildi. ELN2022 risk sınıflama kriterlerine göre 200 hastanın risk sınıflaması yapılabildi. 138 (%69) hasta

intermediate (orta) risk grubunda, 37 (%18,5) hasta iyi risk grubunda ve 25 (%12,5) hasta ise kötü risk grubunda yer almaktaydı(Şekil 4.1.4).

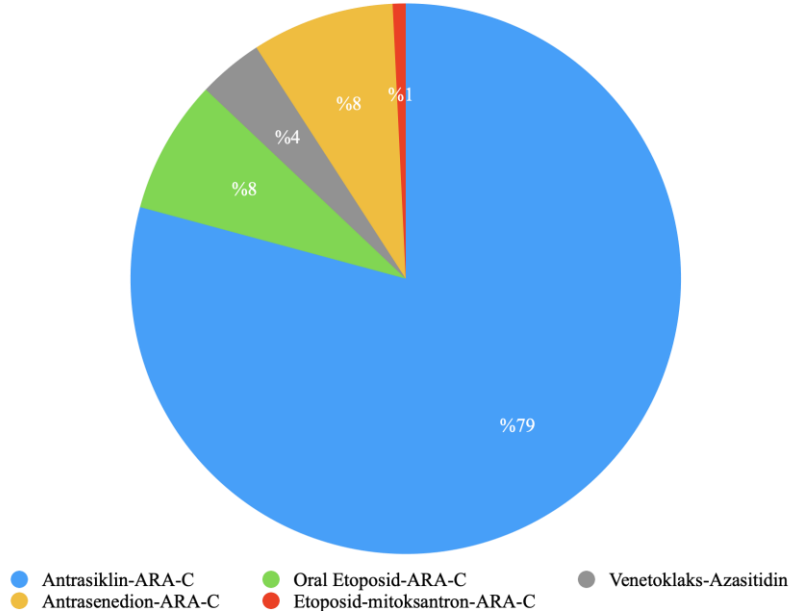
Flt-3 mutasyon sonucu bilinen 105 hastada Flt-3 pozitiflik oranı %16,2 olarak saptandı. 239 hastanın t(8,21) sonucuna erişilebildi ve t(8,21) pozitiflik oranı %5 iken 205 hastanın inv16 sonucuna erişilebildi ve inv16 pozitiflik oranı %6,8 oranında saptandı. 103 hastanın Npm tip 1a sonucuna erişilebildi ve 18'inde (%17,48) pozitif bulundu. Sitogenetik analiz sonuçları değerlendirilebilen 168 hastadan 97'sinde normal karyotip görülürken 71'inde anormal karyotip saptandı. 33 hastada extramedüller tutulum mevcut idi.



#### Şekil 4.1.5: APL Dışı AML İndüksiyon Tedavi Dağılımı

APL dışı AML tanısı konulan 454 hastanın 23'üne (%5,1) genel durum bozukluğu, yaş ve komorbidite gibi nedenlerle kemoterapi verilemediği, destek tedavi ile izlendiği görüldü. Hastaların 394'üne (%86,8) tam remisyon hedefleyen 'intensif' indüksiyon kemoterapi rejimi verildiği, 37'ine (%8,1) ise tam remisyon hedeflenmeyen 'intensif olmayan' indüksiyon kemoterapi rejimleri verildiği saptandı(Şekil 4.1.5).

Tam remisyon hedeflenmeyen 'intensif olmayan' indüksiyon kemoterapi rejimi alan 37 hastanın 25'inin ARA-C ve 12'sinin hipometile edici ajan ile tedavi edildiği görüldü.



**Şekil 4.1.6: APL Dışı AML Hastalarında Remisyon Hedefleyen İntensif İndüksiyon Kemoterapi Gruplarının Dağılımı**

İntensif indüksiyon alan hastalara verilen rejimlere bakıldığında 312 hastaya (%79,2) antrasiklin-ARA-C, 33 hastaya (%8,4) mitoksantron-ARA-C, 31 hastaya (%7,9) oral etoposid-ARA-C, 15 hastaya (%3,8) venetoklaks-azasitidin ve 3 hastaya (%0,8) ise etoposid-mitoksanton-ARA-C (EMA) rejimleri uygulandığı görüldü (Şekil 4.1.6).

İntensif indüksiyon rejimi alan 394 hastanın indüksiyon tedavisine yanıtları kontrol kemik iliğindeki blast oranlarına göre değerlendirildi. 256 hastanın remisyon (tam remisyon, eksik hematolojik iyileşme, morfolojik lösemisiz durum) girdiği, 100 hastanın klinik durum kötüleşmesi nedeniyle yanıt değerlendirmesinin yapılamadığı ve 38 hastanın ise remisyon girmedeği görüldü (Tablo 4.1.4).

Tam remisyon hedeflenmeyen ‘intensif olmayan’ indüksiyon kemoterapi rejimi alan 37 hastanın yanıt durumu değerlendirildiğinde 5 hastanın remisyon girdiği, 30 hastanın klinik durumunun kötüleşmesi nedeniyle yanıt değerlendirme yapılamadığı ve 2 hastanın remisyon girmedeği görüldü (Tablo 4.1.4).

Destek tedavi ile takip edilen 23 hastanın hiçbirinde klinik durum kötüleştiği için kemik iliği biyopsisi ile yanıt değerlendirmesi yapılamadığı saptandı (Tablo 4.1.4).

**Tablo 4.1.4: APL Dışı AML Hastalarının Tanı Anındaki Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Yanıtları Dağılımı**

	<b>İntensif İndüksiyon</b>	<b>İntensif Olmayan İndüksiyon</b>	<b>Destek Tedavi</b>	<b>Toplam</b>
<b>Remisyon yok</b>	38	2	0	40
<b>Yanıt Değerlendirme Yapılamayan</b>	100	30	23	153
<b>Remisyon var</b>	256	5	0	261
<b>Toplam</b>	394	37	23	454

APL dışı AML hastalarında tanı anından ilk indüksiyon tedavisinin başlanmasına kadar geçen sürenin ortanca değeri (IQR), 5 (1-11) gün olarak saptandı. Minimum 0, maksimum 140 gün idi. Tanı anından ilk indüksiyona kadar geçen süre intensif ve intensif olmayan indüksiyon alan gruplar arasında karşılaştırıldı. İntensif kemoterapi alan hastalarda süre ortanca 4 (1-9) gün olarak saptanırken, intensif olmayan indüksiyon alanlarda ortanca 12 (3-28) gün olarak saptandı (p=0,002).

İndüksiyon kemoterapisi sonrasında ilk 30 gün içinde 83 hasta exitus oldu. Ölüm nedenleri incelendiğinde, en sık görülen nedenin sepsis olduğu saptandı, diğer sebepler ise Tablo 4.1.5’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.5: İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası İlk 30 Gün İçinde Ölüm Sebepleri**

<b>Etiyoloji, n (%)</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Sepsis</b>	33 (%39,8)
<b>Respiratuar Arrest</b>	19 (%22,9)
<b>Kardiyak Arrest</b>	16 (%19,3)
<b>Hemorajik SVO</b>	9 (%10,8)
<b>Kanama</b>	6 (%7,2)

\*SVO:Serebrovasküler Olay

APL dışı AML hastalarının intensif indüksiyon sonrası laboratuvar bulguları tabloda sunulmuştur. İntensif indüksiyon alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Hb,

lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayısı ve NLR oranı incelendiğinde tümünde tedavi sonrası anlamlı düşüş gözlemlendi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.1.6: APL Dışı AML Hastalarının İntensif Kemoterapi Sonrası Laboratuvar Bulguları**

Parametre	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	8,46 ± 1,26 (min-max 5,8 -15,3)
Lökosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	0,6 (0,4-1)
Nötrofil sayısı, $\times 10^3$ /mcl	0,1 (0-0,3)
Monosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	0 (0-0,05)
Lenfosit sayısı, $\times 10^3$ /mcl	0,4 (0,3-0,64)
Nötrofil-lenfosit oranı	0,2 (0-0,6)
Trombosit sayısı, $\times 10^3$ /ml	24 (15-37)
Ürik asit, mg/dl	2,43 (1,63-3,42)
LDH, U/l	300 (188-507)
Sodyum, mEq/L	136 (133-138)
Potasyum, mEq/L	3,95 (3,69-4,25)
Fosfor, mg/dL	3,17 (2,59-3,17)
Kreatinin, mg/dl	0,63 (0,51-0,79)
Bilirubin total, mg/dL	0,98 (0,73-1,38)

APL dışı AML tanılı hastalarının remisyon hedefleyen indüksiyon kemoterapisi sonrası yan etki sıklığı kemoterapi gruplarına göre incelenmiştir. Kemoterapi protokolü sonrası enfeksiyon geçirme sıklığı gruplar arasında farklılık tespit edilmesi üzerine uygulanan post-hoc analizlerde istatistiki açıdan anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.1.7).

**Tablo 4.1.7: APL Dışı AML Tanılı Hastaların Remisyon Hedefi Olan İndüksiyon Tedavi Tiplerine Göre Yan Etki Sıklığı**

	Remisyon Hedefi Olan İndüksiyon Tedavi Tipleri				
	Antrasiklin ARA-C	Oral Etoposid ARA-C	Venetoklaks Azasitidin	Antrasenedion ARA-C	P Değeri
<b>Kanama,</b> <b>n (%)</b>	70 (%22,9)	4 (%12,9)	5 (%33,9)	8 (%24,2)	0,45
<b>Enfeksiyon</b> <b>n (%)</b>	279 (%90,9)	31 (%100)	10 (%66,7)	30 (%90,9)	<b>0,008</b>
<b>TLS</b> <b>n (%)</b>	28 (%9,1)	2 (%6,5)	2 (%13,3)	6 (%18,2)	0,296
<b>Hiperürisemi</b> <b>n (%)</b>	14 (%4,6)	1 (%3,2)	1 (%6,7)	1 (%5,9)	0,889
<b>Hiperpotasemi</b> <b>n (%)</b>	12 (%3,9)	0 (%0)	1 (%6,7)	3 (%9,1)	0,216
<b>ABH</b> <b>n (%)</b>	32 (%10,4)	4 (%12,9)	2 (%13,3)	5 (%15,2)	0,714
<b>KCFT Boz.</b> <b>n (%)</b>	53 (%17,3)	8 (%25,8)	1 (%6,7)	6 (%18,2)	0,448
<b>Nörotoksisite</b> <b>n (%)</b>	7 (%2,3)	2 (%6,7)	0 (%0)	1 (%3,0)	0,257

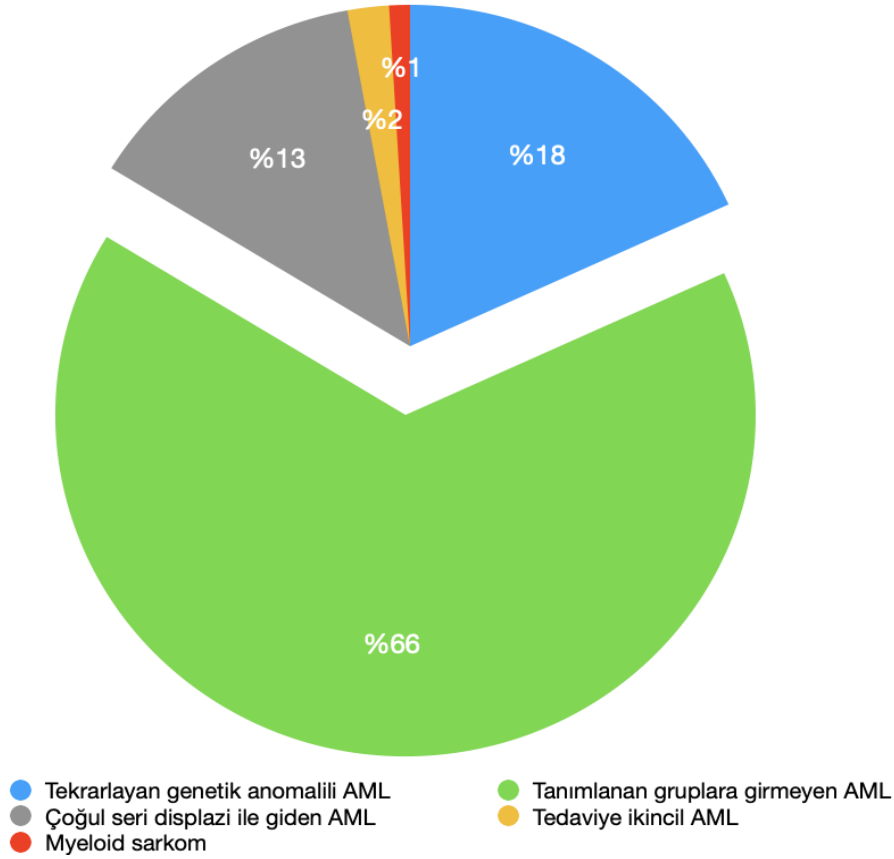
\*TLS: Tümör Lizis Sendromu, ABH: Akut Böbrek Hasarı, KCFT Boz: Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğu

İndüksiyon sonrası remisyonla giren 261 hastanın 209'una konsolidasyon kemoterapisi uygulandığı saptandı. Tedaviler incelendiğinde; 189 hastaya (%90,4) sitarabin ve 54,8) 20 hastaya (%9,6) antrasiklin-ARA-C verildiği saptandı. ARA-C protokolü alan 189 hastanın aldığı kemoterapi dozları incelendiğinde, 146 hastanın verilen ARA-C dozu tespit edilebilmiş olup 80 hastanın (%54,8) yüksek doz ARA-C, 60 hastanın (%41,1) orta doz ARA-C ve 6 hastanın (%4,1) standart doz ARA-C aldığı saptanmıştır. APL dışı AML tanılı konsolidasyon alan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.8'de özetlenmiştir.

**Tablo 4. 1.8: APL Dışı AML Tanılı Konsolidasyon Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri**

<b>Parametre, (n:209)</b>	<b>Sıklık</b>
<i>Yaş</i>	47,6±14,6 (min-maks 18-74,1)
<i>Cinsiyet, Kadın</i>	83 (%39,7)
<i>VKİ, kg/m<sup>2</sup> (n:140)</i>	25 (22,9 -25)
<i>ECOG PS, (n:104)</i>	1 (0-1)
<i>0</i>	41
<i>1</i>	48
<i>2</i>	11
<i>3</i>	4
<i>4</i>	
<i>Sigara Kullanımı, n (%)</i>	80 (%38,3)
<i>Aktif İçici</i>	56 (%26,8)
<i>Eski içici</i>	24 (%11,5)
<i>Komorbiditeler, n (%)</i>	
<i>HT</i>	34 (%16,3)
<i>DM</i>	21 (%10)
<i>KAH</i>	14 (%6,7)
<i>Romatolojik Hastalık</i>	11 (%5,3)
<i>Aritmi</i>	9 (%4,3)
<i>Psikiyatrik Hastalık</i>	7 (%3,3)
<i>Malignite</i>	7 (%3,3)
<i>Peptik Ülser</i>	4 (%1,9)
<i>Kalp Yetmezliği</i>	3 (%1,4)
<i>SVO</i>	3 (%1,4)
<i>KOAH</i>	2 (%1)

\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay

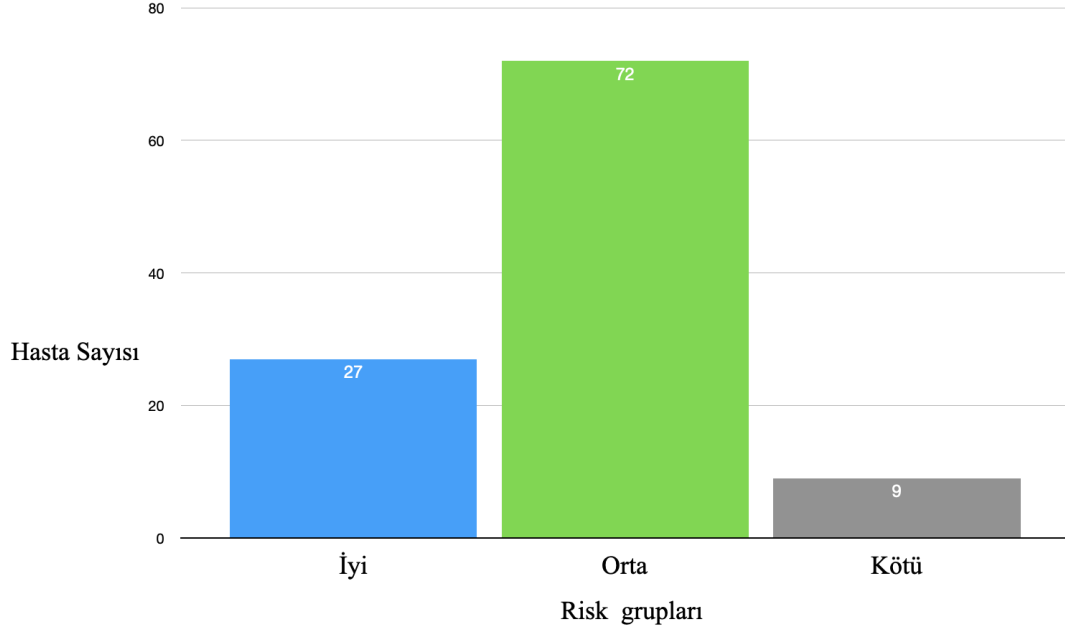


**Şekil 4.1.7: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası Konsolidasyon Tedavisi Alan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması**

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi alan 209 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre incelendiğinde, hastaların 137'si (%65,6) "tanımlanan gruplara girmeyen AML", 28'i (%13,4) "çoğul seri displazisi ile giden AML", 38'i (%18,2) "tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML", 4'ü (%1,9) "tedaviye sekonder AML" ve 2'si (%1) myeloid sarkom grubundaydı(Şekil 4.1.7).

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi alan 209 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. baskıya göre incelendiğinde, 151 (%72,2) hastanın 'morfolojik farklılaşma ile tanımlanan AML' grubunda ve 56 (%26,8) hastanın 'tanımlayıcı genetik anomali içeren AML' grubunda

yer aldığı saptandı. 2 hasta ise myeloid sarkom grubunda yer almaları nedeniyle bu sınıflamanın dışında kalmıştır.



**Şekil 4.1.8: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası Konsolidasyon Tedavisi Alan Hastaların ELN 2022 Risk Sınıflaması**

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi alan 209 hasta ELN2022 risk sınıflamasına göre incelendiğinde 108 hastanın risk sınıflaması yapılabildi. Bu 108 hastanın 72 (%66,7) tanesi orta risk grubunda, 27 (%25) iyi risk grubunda ve 9 (%8,3)ü kötü risk grubunda yer almaktadır (Şekil 4.1.8).

APL Dışı AML hastalarının konsolidasyon kemoterapisi sonrası laboratuvar bulguları aşağıdaki tabloda detaylı şekilde belirtilmiştir (Tablo 4.1.9).

**Tablo 4.1.9: APL Dışı AML Hastalarının Konsolidasyon Kemoterapisi Sonrası Laboratuvar Bulguları**

Parametre	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	9,1 ± 1,39 (min-max 6,6-15,1)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	2,35 (1,3-3,89)
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	1,9 (1-3,4)
Monosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0 (0- 0,08)

Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,26 (0,15-0,44)
Nötrofil-lenfosit oranı	6,69 (2,75-14,57)
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /ml	132 (65-204)
Ürik asit, mg/dl	3,49 (2,7 -4,38)
LDH, U/l	286 (169-363)
Sodyum, mEq/L	137 (135-140)
Potasyum, mEq/L	3,94+- 0,48
Fosfor, mg/dL	4,06 +- 0,78
Kreatinin, mg/dl	0,6 (0,5-0,72)

Konsolidasyon kemoterapisi alan 209 hasta yan etki açısından incelendi. 145 hastada (%69,4) enfeksiyon, 84 hastada (%40) nötropeni, 62 hastada (%29,7) mukozit 20 hastada (%9,6) kanama, 20 hastada (%9,6) KCFT bozukluğu, 9 hastada (%4,3) nörotoksisite yan etkisi geliştiği saptandı (Tablo 4.1.10).

**Tablo 4.1.10: ARA-C Bazlı Konsolidasyon Protokollerinin Doza Göre Yan Etki Karşılaştırılması**

n, (%)	Yüksek Doz ARA-C (3000 mg/m <sup>2</sup> )	Orta Doz ARA-C (1000-2000 mg/m <sup>2</sup> )	Standart Doz ARA-C (100-200 mg/m <sup>2</sup> )	P Değeri
<b>Kanama</b>	10 (%12,5)	2 (%3,3)	0 (%0)	0,159
<b>Enfeksiyon</b>	51 (%63,7)	41 (%68,3)	3 (%50)	0,529
<b>Mukozit</b>	16 (%20)	21 (%35)	2 (%33,3)	0,111
<b>Nötropeni</b>	29 (%36,2)	22 (%36,6)	3 (%50)	0,867
<b>KCFT Bozukluğu</b>	4 (%5)	6 (%10)	3 (%50)	<b>0,004</b>
<b>Nörotoksisite</b>	2 (%2,5)	1 (%1,6)	0 (%0)	1

\*KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi

186 hastanın konsolidasyon kemoterapisinin durdurulma sebebi tespit edilebildi. 65 hastanın (%34,9) AHKHN planı, 45 hastanın (%24,2) idame tedavi planı 27 hastanın (%14,5) relaps, 21 hastanın (%11,3) kemoterapi protokolünün tamamlaması, 12 hastanın (%6,5) ölüm, 10 hastanın (%5,4) tedavi reddi, 6 (%3,2) hastanın ise yan etki gelişmesi nedeniyle tedavilerinin durdurulduğu saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 454 APL dışı AML tanılı hasta incelendiğinde, 121 hastaya AHKHN yapıldığı saptandı. 121 hastanın 6'sına AML tanısı almadan önce MDS nedeniyle AHKHN yapıldığı ve diğer 6 hastaya ise AML tedavisi ile remisyona girmemeleri nedeniyle kurtarma kemoterapisi sonrası AHKHN yapıldığı saptandı. 109 hastaya ise AML remiyon indüksiyon tedavisi sonrasında AHKHN yapılmış olup bu hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.11 belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.11: APL Dışı AML Tanılı Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri**

Parametre, (n:109)	Sıklık
<i>Yaş</i>	44,7± 13,3 (min-maks 18-69)
<i>Cinsiyet, Kadın</i>	50 (%45,9)
<i>VKİ, kg/m<sup>2</sup> (n:140)</i>	26,2± 5,09 (min-maks 17,2-44,5 )
<i>ECOG PS, (n:43)</i>	0 (0-1)
<i>0</i>	22 (%51,2)
<i>1</i>	18 (%41,9)
<i>2</i>	2 (%4,7)
<i>3</i>	1 (%2,3)
<i>4</i>	0
<i>Sigara Kullanımı, n (%)</i>	41 (%37,6)
<i>Aktif İçici</i>	28 (%25,7)
<i>Eski İçici</i>	13 (%11,9)
<i>Komorbiditeler, n (%)</i>	
<i>HT</i>	17 (%15)
<i>Romatolojik Hastalık</i>	10 (%9,2)
<i>DM</i>	9 (%8)
<i>KAH</i>	8 (%7,3)
<i>Aritmi</i>	4 (%3,7)
<i>Malignite</i>	4 (%3,5)
<i>Psikiyatrik Hastalık</i>	3 (%2,7)
<i>Peptik Ülser</i>	1 (%0,9)
<i>SVO</i>	1 (%0,9)

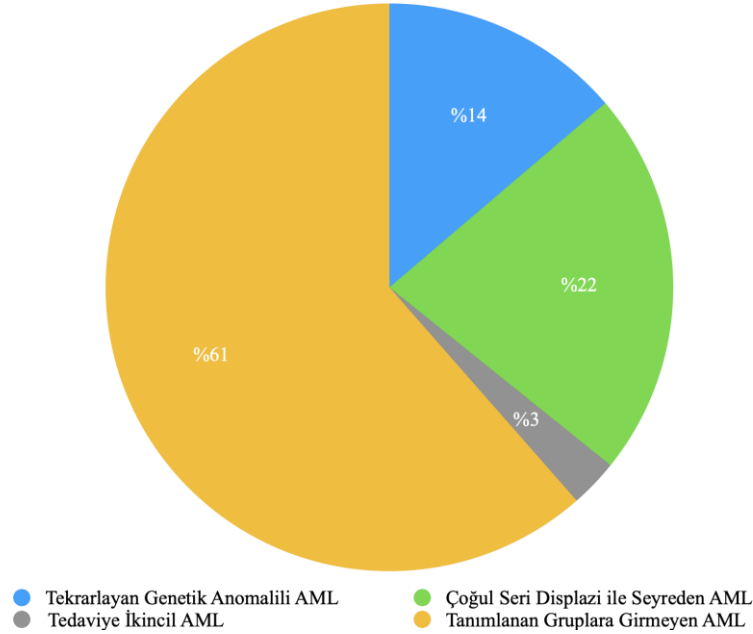
**Kalp Yetmezliği**

0

**KOAH**

0

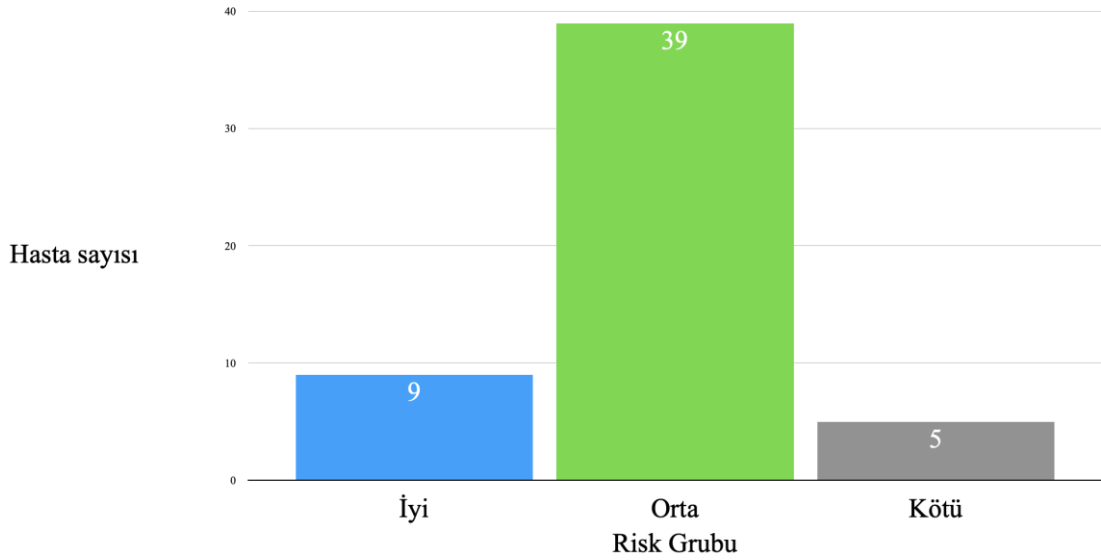
\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay



#### Şekil 4.1.9: APL Dışı AML Tanılı AHKHN Yapılan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması

APL dışı AML tanılı AHKHN yapılan 109 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya göre incelendiğinde, 67’si (%61,5) “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 24 ’ü (%22) “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 15’i (%13,8) “tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML”, 3’ü (%2,8) “tedaviye sekonder AML” grubunda yer aldığı saptandı(Şekil 4.1.9).

APL dışı AML tanılı olan ve AHKHN yapılmış olan 109 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. Baskıya göre incelendiğinde, 84 (%77,1) hastanın ‘morfolojik farklılaşma ile tanımlanan AML’ grubunda ve 25 (%22,9) hastanın ‘tanımlayıcı genetik anomali içeren AML’ grubunda yer aldığı saptandı.



**Şekil 4.1.10: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların ELN2022 Risk Sınıflaması**

AHKHN yapılmış olan 109 hasta ELN2022 risk sınıflamasına göre incelendiğinde 53 hastanın risk sınıflaması yapılabildi. 53 hastanın 39'unun (%73,6) orta risk grubunda, 9'unun (%17) iyi risk grubunda ve 5'inin (%9,4) kötü risk grubunda yer aldığı saptandı.( Şekil 4.1.10)

APL Dışı AML tanılı AHKHN yapılan hastaların nakilden 24 saat önceki laboratuvar bulguları Tablo 4.1.12'de bahsedilmiştir.

**Tablo 4.1.12: APL Dışı AML Tanılı Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Nakil Öncesi Laboratuvar Bulguları**

Parametre	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	9,74 ±1,65 (min-maks 6,7 -14,5)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	2,1 (0,6 -4,5)
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	1,7 (0,4 -4,2)
Monosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,02 (0-0,1)
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,01 (0-0,1)
Nötrofil-lenfosit oranı	19 (6,32 -40)
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /ml	70 (35-112)
Ürik asit, mg/dl	3,29 (2,7-4,1)

LDH, U/l	241 ±118 (min-maks 1-630)
Sodyum, mEq/L	137 (136-139)
Potasyum, mEq/L	3,91 ±0,43 (min-maks 2,6-4,8)
Fosfor, mg/dL	3,33±0,73 (min-maks 1,96-5,9)
Kreatinin, mg/dL	0,56 ±0,18 (min-maks 0,27 -1,25)
Total Bilirubin mg/dL	0,74 (0,53-1,03)

109 hastanın 29'unda nakil sonrası greft versus host hastalığı (GVHH) geliştiği saptandı. GVHH gelişmiş olan 29 hastanın 19'unda cilt tutulumu, 9'unda karaciğer tutulumu, 7'sinde GİS tutulumu ve 2'sinde akciğer tutulumu mevcuttu.

109 hastanın 15'ine nakil sonrası donör lenfosit infüzyonu (DLİ) yapıldığı saptandı. AHKHN ve DLİ arasında geçen süre incelendiğinde, ortalama 396 ±163 (min-maks 183 -677) gün olarak bulundu.

AML indüksiyon tedavisi sonrası remisyona giren ve AHKHN uygulanan 109 hastada, tanıdan kök hücre nakline kadar geçen süre incelendi ve bu sürenin ortanca 182 (147-239) gün olduğu saptandı.

AHKHN yapılmış olan hastaların 94'ünün (%86,2) nakil öncesinde remisyon sonrası konsolidasyon kemoterapisi aldığı saptandı. AHKHN öncesi konsolidasyon kemoterapisi almış olan 94 hastanın 86'sı (%91,48) sitarabin, 6'sı (%6,38) antrasiklin-ARA-C, 2'sinin (%2,12) ise venetoklaks-azasitidin kemoterapisi aldığı saptandı. AHKHN öncesi konsolidasyon kemoterapisi olarak sitarabin almış olan hastaların 75'inin (%87,2) kemoterapi dozuna erişilebildi. 38 (%50,6) hastanın orta doz ARA-C 35 (%46,6) hastanın yüksek doz ARA-C, 2 (%2,66) hastanın ise standart doz ARA-C aldığı saptandı.

AHKHN yapılmış olan 109 hastadan 35'inin nakil sonrasında eksitus olduğu saptandı. Genel sağkalım süresi incelendiğinde ortalama 148± 11.75 (125 -171) gün olarak saptandı. AHKHN sonrasında exitus olanlar arasında en erken dönemde ölen hasta 40. günde eksitus olurken, en uzun süre yaşayan ise 3087. günde eksitus olduğu

tespit edildi. Sansürlü veri %50 fazla olmasından kaynaklı ortanca sağkalım süresi saptanamadı.

AHKHN yapılmış olan hastaların nakil sonrası ortanca takip süresi 865 (328-215) gün olarak saptandı. Nakil sonrasında en kısa takip süresi 17 gün en uzun takip süresi ise 6930 gündü.

AHKHN yapılmış olan 109 hastadan 29'unun idame tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 20'si AHKHN öncesi idame kemoterapi alırken 9'u AHKHN sonrası idame tedavi aldığı saptandı. Bu hasta grubun aldığı kemoterapi tipleri Tablo 4.1.13 belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.13: AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Durumu**

	<b>AHKHN Öncesi İdame Tedavi Alan Grup (n=20)</b>	<b>AHKHN Sonrası İdame Tedavi Alan Grup (n=9)</b>	<b>Toplam (n=29)</b>
<b>TAD idame</b>	14 (%70)	4 (%44,4)	18 (%62)
<b>Venetoklaks Azasitidin</b>	2 (%10)	2 (%22,2)	4 (%13,7)
<b>Sorafenib</b>	2 (%10)	2 (%22,2)	4 (%13,7)
<b>Azasitidin</b>	1 (%5)	1 (%11,1)	2 (%6,8)
<b>Ara-C</b>	1 (%5)	0 (%0)	1 (%3,4)

\*AHKHN: Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

İntensif indüksiyon alan 100 hasta ve intensif olmayan indüksiyon alan 11 hasta olmak üzere toplam 111 hastanın idame tedavi aldığı saptandı. Bu hastaların 62'si (%55,9) TAD idame tedavisi, 18'i (%16,2) hipometile edici ajanlar 16'sı (%14,4) düşük doz ciltaltı ARA-C, 10'u (%9) venetoklaks-azasitidin ve 5'i (%4,5) sorafenib tedavisi almıştır (Tablo 4.1.15). 111 hastanın 96'sının remisyona girdikten sonra idame tedavi aldığı, 15'inin ise genel durumunun kötüleşmesi ve frail olmaları nedeniyle yoğun kemoterapi alamayacakları düşünülerek yanıt değerlendirmesi yapılmadan idame tedavi aldığı belirlenmiştir.

Remisyona giren AML hastalarının idame tedavi alma durumuna göre demografik özellikleri karşılaştırıldığında idame tedavi alan grubun, daha ileri yaşa sahip olduğu ve hipertansiyon gibi komorbiditelerin prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.14).

**Tablo 4.1.14: Remisyona Giren AML Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Karşılaştırılması**

Parametre (n=261)	İdame Tedavi Alan (n=96)	İdame Tedavi Almayan (n=165)	P değeri
Yaş	58 (43-65)	48,4 (36-58)	<0,001
Cinsiyet, Kadın	39 (%40,6)	73 (%44,2)	0,54
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	25,8±4,34 (min-maks 17,9- 37,4)	25,7 (23-28,5)	0,675
<b>ECOG</b>			0,89
<b>0</b>	13(%37,1)	31(%38,8)	
<b>1</b>	17(%48,6)	35(%43,8)	
<b>2</b>	4(%11,4)	2(%8,8)	
<b>3</b>	1(%2,9)	4(%5)	
<b>4</b>	0	3(%3,8)	
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>			0,57
<b>Aktif İçici</b>	27 (%28,4)	39(%23,6)	
<b>Eski İçici</b>	8(%8,4)	19(%11,5)	
<b>Komorbiditeler</b>			
<b>HT</b>	28 (%29,2)	27 (%16,4)	<b>0,014</b>
<b>DM</b>	11(%11,5)	17(%10,3)	0,771
<b>KAH</b>	11(%11,5)	12(%7,3)	0,25
<b>Romatolojik Hastalık</b>	(%6,3)	10(%6,1)	0,951
<b>Aritmi</b>	5(%5)	7(%4,2)	0,719
<b>SVO</b>	4(%4,2)	0(%0)	<b>0,018</b>
<b>Malignite</b>	3(%3,1)	9(%5,5)	0,386
<b>Psikiyatrik Hastalık</b>	3(%3,1)	7(%4,2)	0,65

<b>KOAH</b>	2(%2,1)	2(%1,2)	0,626
<b>Peptik Ülser</b>	1(%0,9)	2(%1,2)	0,361
<b>Kalp Yetmezliği</b>	1(%1)	2(%1,2)	1

\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay

APL Dışı AML hastalarının remisyon sonrası idame tedavi tiplerine göre dağılımı Tablo 4.1.15'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.15: APL Dışı AML Hastalarının Remisyon Sonrası İdame Tedavi Tiplerine Göre Dağılımı**

<b>İdame Tedavi Tipi, (n=96)</b>	<b>Sıklık</b>
<i>TAD İdame</i>	62 (%64,6)
<i>Hipometile edici ajan</i>	11 (%11,5)
<i>ARA-C</i>	9 (%9,4)
<i>Venetoklaks-Azasitabin</i>	9 (%9,4)
<i>Sorafenib</i>	5 (%1,9)

\*TAD: Tioguanin-ARA-C-Daunorubisin

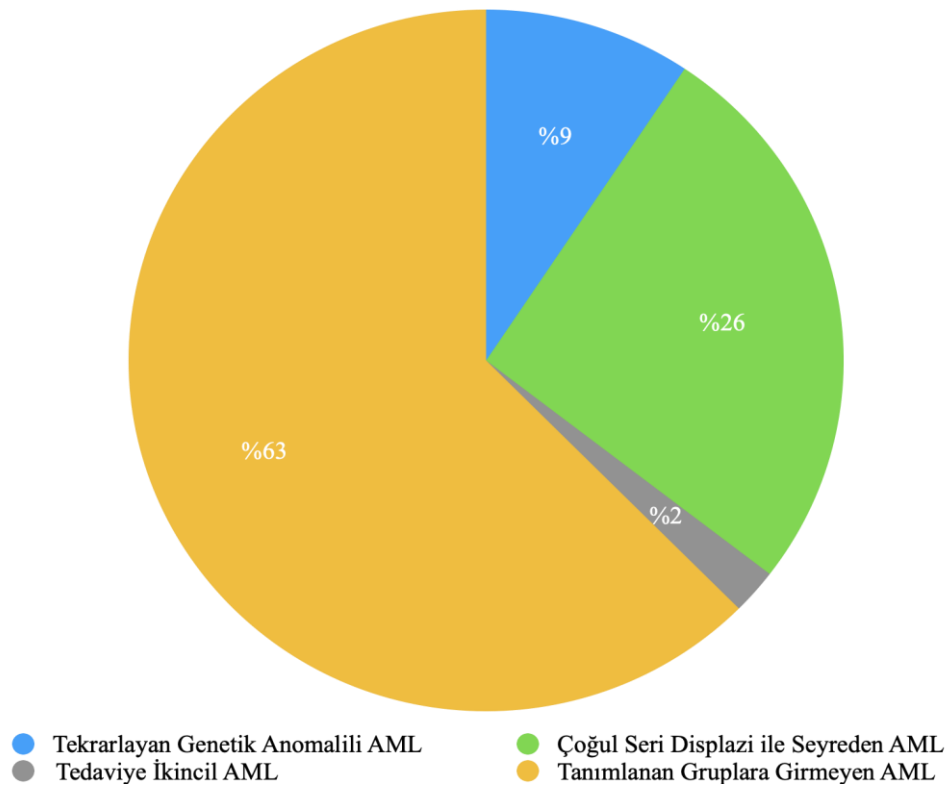
Remisyon sonrası idame tedavi alan 96 hastanın 67'sinin konsolidasyon kemoterapisi aldığı saptandı. 65 hasta konsolidasyon sonrası idame tedavi alırken, 2 hasta konsolidasyon öncesi idame tedavi almaktaydı.

Remisyon sonrası idame tedavi alan hastaların idame tedavi sonrası laboratuvar bulguları incelendi (Tablo 4.1.16).

**Tablo 4.1.16: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların İdame Tedavi Sonrası Laboratuvar Bulguları**

<b>Parametre</b>	<b>Bulgular</b>
Hemoglobin, g/dl	11,02 ±2,27 (min-maks 6,9-10,3)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	3,6 (2,5-5,8)
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	1,7 (1-3,5)
Monosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,4 (0,2-0,6)
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	1,1 (0,78-1,8)

Nötrofil-lenfosit oranı	1,7 (0,75-3,0)
Trombosit sayısı, $\times 10^3$ /ml	115 $\pm$ 79 (min-maks 2-378)
Ürik asit, mg/dl	5,16 $\pm$ 1,57 (min-maks 1,54-9,1)
LDH, U/l	199 (162-305)
Sodyum, mEq/L	139 $\pm$ 4,04 (min-maks 137-141)
Potasyum, mEq/L	4,05 (3,77-4,26)
Kreatinin, mg/dl	0,76 (0,62-0,96)
Total bilirubin, mg/dl	0,6 (0,42-0,84)

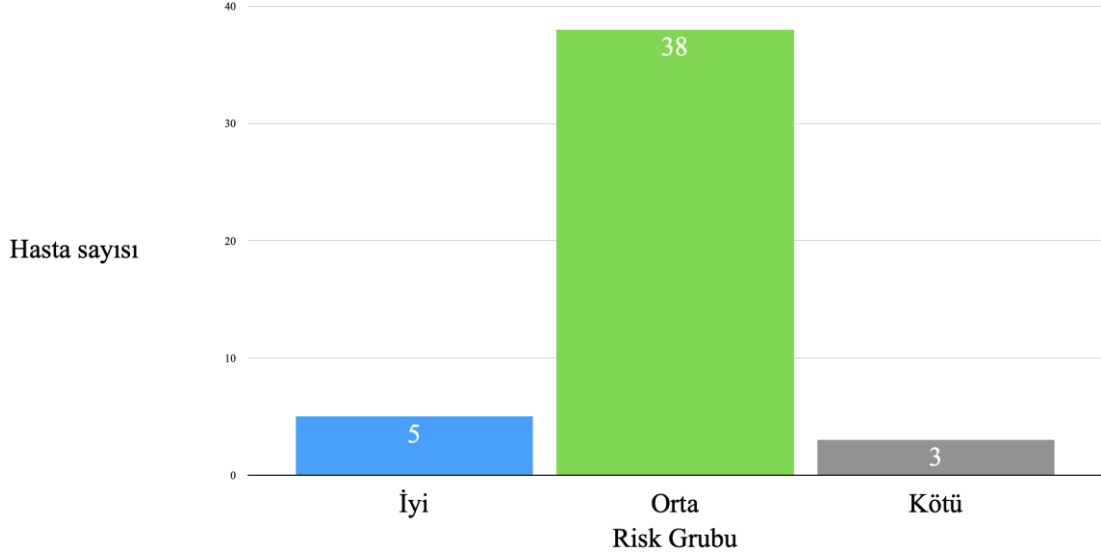


**Şekil 4.1.11: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. Baskıya Göre Sınıflandırılması**

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası idame tedavi alan 96 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre incelendiğinde, 60'ı (%62,5) “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 25 'i (%26) “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 9'u (%9,4) “tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML”, 2'si (%2,1) “tedaviye sekonder AML” grubunda yer alıyordu (Şekil 4.1.11).

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası idame tedavi alan 96 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. baskıya göre incelendiğinde, 80

(%83,3) hastanın ‘morfolojik farklılaşma ile tanımlanan AML’ grubunda ve 16 (%16,7) hastanın ise ‘tanımlayıcı genetik anomali içeren AML’ grubunda yer aldığı saptandı.



**Şekil 4.1.12: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların ELN 2022 Risk Sınıflandırması**

APL dışı AML tanısı almış ve remisyon sonrası idame tedavisi gören 96 hasta ELN2022 risk sınıflamasına göre incelendiğinde, 46 hastanın risk sınıflaması yapılabildiği görülmüştür. Bu 46 hastanın 38'i (%82,6) orta risk grubunda, 5'i (%10,9) iyi risk grubunda ve 3'ü (%6,5) kötü risk grubunda yer almaktadır.

APL dışı AML tanılı remisyon sonrası idame tedavi alan 96 hastanın moleküler genetik özellikleri Tablo 4.1.17'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.17: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Moleküler Genetik Profili**

	Pozitif N	Negatif N
t (8,21)	1	48
İnv(16)	2	39
t(9,22)	1	28
NPM Tip1 A mutasyonu	4	22
Flt-3 mutasyonu	6	20

APL dışı AML tanısı almış, remisyon sonrası idame tedavisi gören 96 hastadan 42'sinin sitogenetik sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu 42 hastanın 14'ünde anormal, 28'inde ise normal sitogenetik bulgular saptanmıştır.

İndüksiyon sonrası kırılgnlık nedeniyle yanıt değerlendirme yapılmadan idame tedavi alan hastaların kemoterapi türü dağılımı Tablo 4.1.18'de özetlenilmiştir.

**Tablo 4.1.18: İndüksiyon Sonrası Kırılgnlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Kemoterapi Türü Dağılımı**

İdame Tedavi Tipi (n=15)	Sıklık
<i>Hipometile edici ajan</i>	7 (%46,7)
<i>ARA-C</i>	7 (%46,7)
<i>Venetoklaks-Azasitabin</i>	1 (6,7)

İndüksiyon sonrasında kırılgnlık nedeniyle yanıt değerlendirme yapılmadan idame tedavi alan AML hastalarının daha düşük hemoglobin, trombosit düzeyine sahip oldukları saptandı. Bu hasta grubun laboratuvar bulguları Tablo 4.1.19'da belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.19: İndüksiyon Sonrası Kırılgnlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Laboratuvar Bulguları**

Parametre	Bulgular
<i>Hemoglobin, g/dl</i>	8,54±1,36 (min-maks 6,4-11,1)
<i>Lökosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	9(3,6-31,1)
<i>Nötrofil sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	4,2 (1,23-10,1)
<i>Monosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	3,2 (1,27-17,35)
<i>Lenfosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	2,69± (min-maks 0,2-9,4)
<i>Nötrofil-lenfosit oranı</i>	3,36± 2,54 (min-maks 0,16-9,12)
<i>Trombosit sayısı, x10<sup>3</sup> /ml</i>	17 (15-69)
<i>Ürik asit, mg/dl</i>	5,24 ±2,9 (min-maks 0-13,58)
<i>Sodyum</i>	136±4,54 (min-maks 126-144)
<i>Potasyum</i>	4,05± 0,60 (min-maks3,28-5,38)
<i>Kreatinin, mg/dl</i>	1,21±0,51 (0,49-2,34)
<i>Total Bilirubin mg/dl</i>	0,91±0,45 (0,4-1,89)

İndüksiyon sonrasında kırılgnlık nedeniyle yanıt değerlendirme yapılmadan idame tedavi alan AML hastalarının daha ileri yaşlı ve daha fazla komorbidite oranına sahip bir popülasyon olduğu saptanmıştır. Bu grubun demografik özellikleri Tablo 4.1.20’de bahsedilmiştir.

**Tablo 4.1.20: İndüksiyon Kemoterapi Sonrası Kırılgnlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Demografik Özellikleri**

Parametre, (n:15)	Sıklık
Yaş	71 (67-75)
Cinsiyet, Kadın	8 (%53,3)
VKİ, kg/m <sup>2</sup> (n:8)	26,8 ± 5,9 (min-maks 19,5-34,3 )
ECOG PS, (n:7)	3 (1,5-3)
0	0 (%0)
1	2 (%28,6)
2	1 (%14,3)
3	3 (%42,9)
4	1 (%14,3)
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	3 (%20)
Aktif İçici	1 (%6,7)
Eski İçici	2 (%13,3)
<b>Komorbiditeler, n (%)</b>	
HT	6 (%40)
DM	5 (%33,3)
KAH	2 (%13,3)
Malignite	2 (%13,3)
KOAH	2 (%2,1)
Peptik Ülser	2 (%13,3)
Kalp Yetmezliği	2 (%13,3)
Romatolojik Hastalık	1 (%6,7)
Aritmi	1 (%6,7)
SVO	0 (%0)
Psikiyatrik Hastalık	0 (%0)

\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay

APL dışı AML tanılı indüksiyon kemoterapi sonrası kırılğan olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılmadan idame tedavi alan 15 hasta Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 4. baskıya göre incelendiğinde 8'i (%53,3) “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 4'ü (%26,7) “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 3'ü (%20) “tedaviye sekonder AML” grubunda yer alıyordu. Bu hastalar Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırması 5. baskıya göre incelendiğinde, 12 (%80) hastanın ‘morfolojik farklılaşma ile tanımlanan AML’ grubunda ve 3 (%20) hastanın ‘tanımlayıcı genetik anomali içeren AML’ grubunda yer aldığı saptandı. Aynı hastalar ELN2022 risk sınıflamasına göre incelendiğinde, 8 hastanın risk sınıflaması yapılabildiği görülmüştür. Değerlendirilebilen 8 hastanın tümü (%100) orta risk grubunda yer almaktadır.

**Tablo 4.1.21: İndüksiyon Kemoterapi Sonrası Kırılğanlık Nedeniyle Yanıt Değerlendirme Yapılmadan İdame Tedavi Alan Hastaların Moleküler Genetik Profili**

	Pozitif N	Negatif N
<b>t (8,21)</b>	0	8
<b>İnv(16)</b>	0	5
<b>NPM Tip1 A mutasyonu</b>	0	3
<b>Flt-3 mutasyonu</b>	0	4

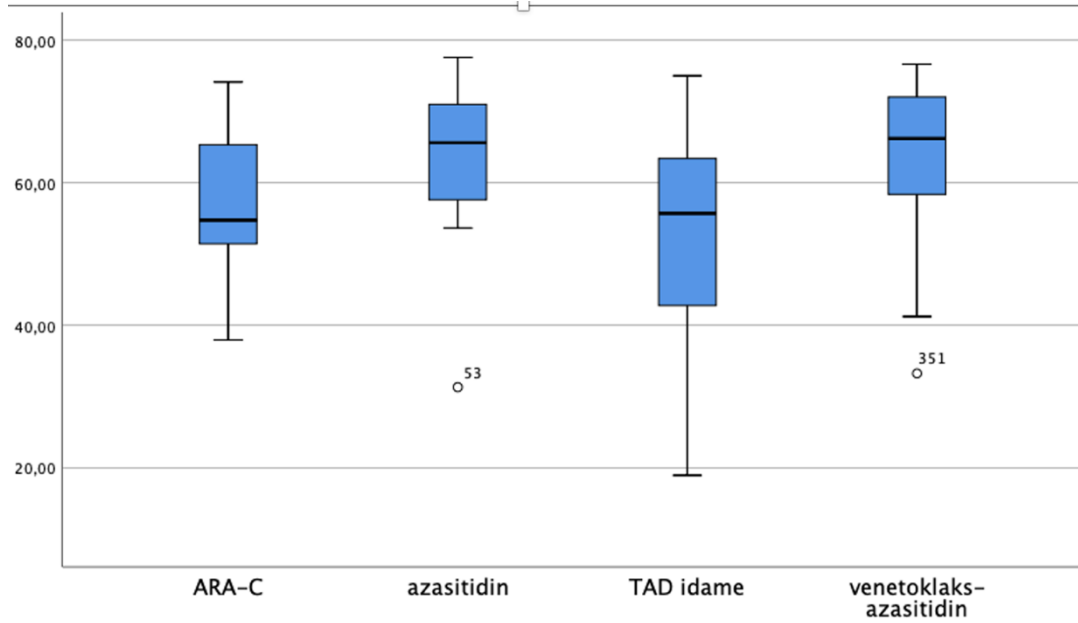
APL dışı AML tanılı indüksiyon kemoterapi sonrası kırılğan olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılmadan idame tedavi alan 15 hastadan 8'inin sitogenetik sonuçlarına ulaşılmıştır. Sonucuna ulaşılabilen tüm hastalarda normal sitogenetik bulgular saptanmıştır.

APL dışı AML tanılı indüksiyon kemoterapi sonrası kırılğan olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılmadan idame tedavi alan 15 hastanın takip süresi incelendiğinde, ortanca 131(115-339) gün olarak saptanmıştır. En kısa takip süresi 51 gün, en uzun takip süresi ise 924 gün olarak tespit edilmiştir.

APL dışı AML tanılı indüksiyon kemoterapisi sonrası kırılğan olduğu için yanıt değerlendirmesi yapılmadan idame tedavi alan 15 hastanın 12'sinde ölüm gerçekleşmiştir. Genel sağkalım açısından incelendiğinde, ortanca sağkalım süresi 131

(127-366) gün olarak saptanmıştır. En kısa sağkalım süresi 51 gün, en uzun sağkalım süresi ise 924 gün olarak saptanmıştır.

Sorafenib alan az sayıda hasta olması nedeniyle sorafenib dışındaki 4 idame tipi arasında yan etki ve VKİ karşılaştırılması yapılmıştır.



**Şekil 4.1.13: İdame Tedavi Tipine Göre Yaş Dağılımı**

Hastaların yaşları karşılaştırıldığında TAD idame alan hastaların azasitidin grubu ile kıyaslanıldığında anlamlı düzeyde daha genç hastalardan oluştuğu saptandı ( $p=0,009$ ). TAD idame alan hastaların ortanca yaşı 55,7 (42,8-63,4) iken Azasitidin alanların 65,6 (57,6-71) idi (Şekil 4.1.13).

İdame tipine göre hastaların VKİ'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptandı. Yapılan post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesine göre anlamlı olmamakla birlikte en belirgin farkın ARA-C ve Venetoklaks-Azasitidin arasındaki farklılıktan kaynaklandığı saptandı ( $p=0,005$ ). ARA-C alanların ortalama VKİ'si  $20,72 \pm 0,98$  iken Venetoklaks-Azasitidin alanların  $29,97 \pm 4,17$  olarak tespit edildi (Tablo 4.1.21).

Gruplar arasında idame tedavilerin yan etkileri karşılaştırıldı. Kanama açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında sınırdaki istatistik açıdan farklılık bulunamadı ( $p=0,18$ ). İstatistik açıdan anlamlı olmamak ile birlikte en büyük farkın ARA-C ve TAD idame arasında olduğu görüldü.

Hastaların idame tedavi sonrası enfeksiyon öyküleri, idame tedavi türlerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu saptanmadı ( $p=0,14$ ). Gruplar arasında nötropeni, mukozit, nörotoksisite, hiperürisemi, hiperkalemi, akut böbrek hasarı, KCFT bozukluğu, yeni komorbidite gelişimi (tip 2 DM, KAH, HT, malignite gelişimi, SVO, aritmi, KBH) açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların tanı anındaki komorbiditelerine göre verilen idame tedaviler karşılaştırıldığında Tip 2 DM, KAH, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, romatolojik hastalık, KOAH, SVO açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,093$ ). HT açısından farklılık görülmesi üzerine yapılan post hoc analizlerde azasitidin alanlarda %54,6 oranında HT mevcutken, TAD idame alanlarda %19,5 oranında olduğu saptandı ( $p:0.001$ ). İdame tedavilere göre sigara kullanım öyküsü kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanamadı ( $p=0,083$ ).

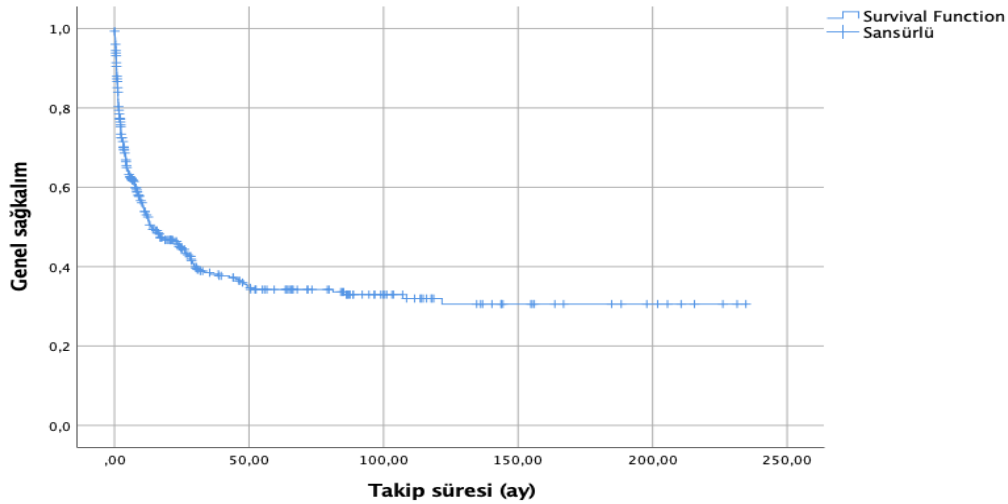
İdame kemoterapi protokolleri ELN2022 risk durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,008$ ). Yapılan post-hoc analizlerde TAD idame alan grup ile diğer idame grupları karşılaştırıldı. TAD idame alan grubun daha yüksek oranda (%93,1) orta risk grubunda yer aldığı saptandı ( $p=0,018$ ).

**Tablo 4.1.22: Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alan Hastaların Karşılaştırılması**

	ARA-C	AZA	TAD	VEN-AZA	P değeri
<b>Yaş</b>	54,7 (51,4-65,3)	65,6 (57,6-71)	55,7 (42,8-63,4)	66,2 (58,4-72)	<b>0,022</b>
<b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>	20,72 ±0,98	24,54 ±3,53	25,76 ±3,98	29,97 ±4,17	<b>0,012</b>
<b>Risk Sınıflaması (n=41)</b>					<b>0,008</b>
İyi	1	1	2	0	
Orta	1	3	27	3	
Kötü	1	0	0	2	
<b>Kanama n (%)</b>	2(%25)	1(%9,1)	4(%6,5)	1(%11,1)	0,18

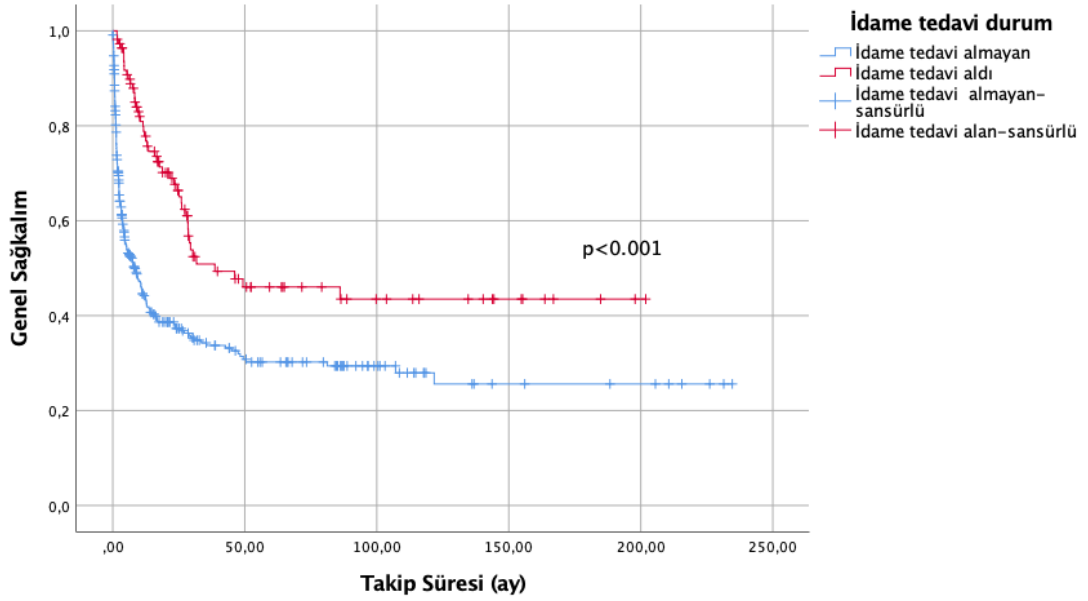
<b>Enfeksiyon n (%)</b>	4(%50)	3(%27,3)	12(%19,5)	4(%44,4)	0,14
<b>Mukozit n (%)</b>	1(%12,5)	2(%18,2)	6(%9,8)	2(%22,2)	0,504
<b>Nötropeni n (%)</b>	3(%37,5)	5(%45,5)	14(%22,8)	4(%44,4)	0,259
<b>HT n (%)</b>	3(%37,5)	6(%54,6)	12(%19,5)	4(%44,4)	<b>0,041</b>
<b>DM n (%)</b>	0	1(%9,1)	7(%11,4)	1(%11,1)	0,93
<b>KAH n (%)</b>	1(%12,5)	1(%9,1)	7(%11,4)	1(%11,1)	1
<b>Aritmi n (%)</b>	0	0	3(%4,9)	1(%11,1)	0,63
<b>Sigara n (%)</b>	3(%33,3)	3(%27,3)	25(%40,7)	0	0,83
<b>Malignite Gelişimi</b>	0	0	1(%1,62)	1(%11,1)	0,42

\*ARA-C:Sitarabin, AZA: Azasitidin, TAD: Tioguanin-ARA-C-Daunorubisin, VEN:Venetoklaks, VKİ: Vücut Kütle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı



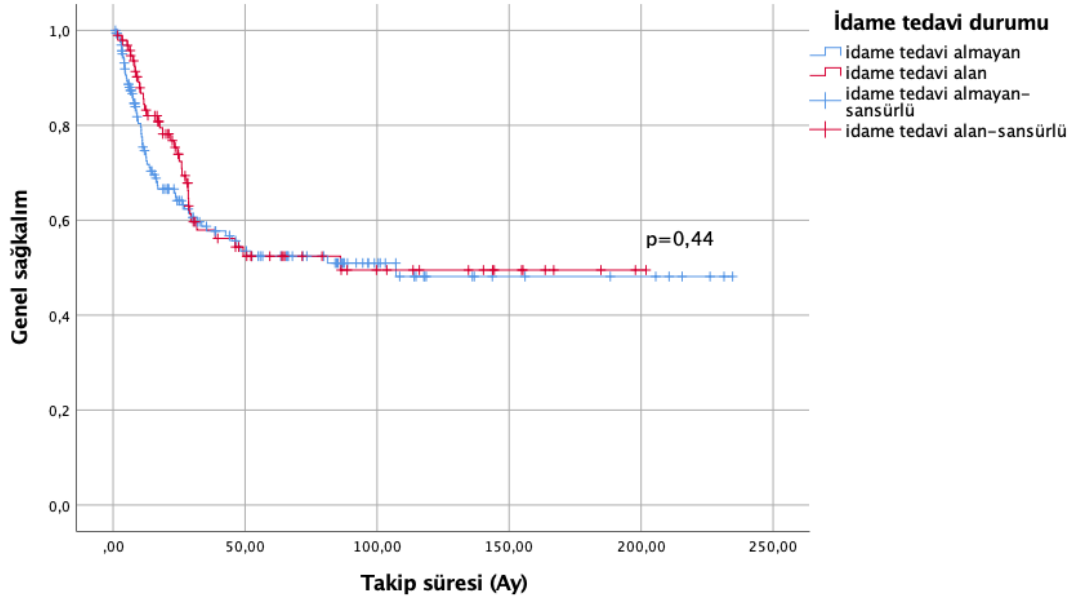
**Şekil 4.1.14: APL Dışı AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi**

Çalışmaya dahil edilen 454 hastanın ortanca takip süresi 8,0(1,77-28,6) ay olarak saptandı. 454 hastada 257 ölüm olayı gerçekleşti. Ortanca sağkalım süresi 13,73  $\pm$  3,25 (7,3-20,1) ay, ortalama sağkalım süresi 82,2  $\pm$  5,9 (70,6-93,9) ay olarak saptandı. 1. yıl sağkalım oranı %52,8  $\pm$  2,5 iken 3. yıl sağkalım oranı %38,1  $\pm$  2,6 olarak saptandı (Şekil 4.1.14).



**Şekil 4.1.15: APL Dışı AML Tanılı Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi**

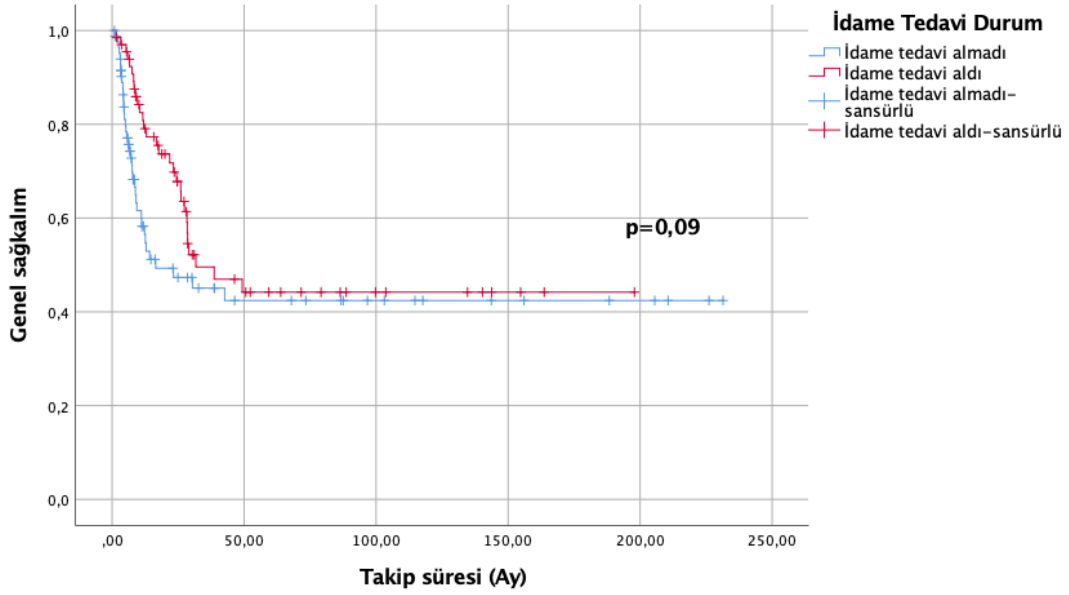
APL dışı AML tanısı alan 454 hasta, idame tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 22,4 ay (9,4-48,6), idame tedavi almayan grupta ise 4,3 ay (1,3-22,3) olarak saptandı. İdame tedavi alan 111 hastanın 48'inde, idame tedavi almayan 343 hastanın ise 209'unda ölüm olayı gerçekleşti. Ortalama sağkalım süresi idame tedavi alan grupta  $38,6 \pm 26,8$  ay (0-91,3), idame tedavi almayan grupta ise  $8,3 \pm 1,7$  ay (4,9-11,7) olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi ise idame tedavi alan grupta  $100,1 \pm 10,2$  ay (79,9-120,2), idame tedavi almayan grupta  $70,6 \pm 6,8$  ay (57,3-83,9) olarak tespit edildi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%44 \pm 2,9$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $\%33 \pm 2,9$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%77 \pm 4,1$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%50 \pm 5,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.15).



**Şekil 4.1.16: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrisi**

APL dışı AML tanısı alan ve indüksiyon sonrası remisyona giren 261 hasta idame tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan grupta ortalama takip süresi 25,5 ay (11,8-55,9), idame tedavi almayan grupta ise 20,9 ay (8,0-66,3) olarak saptandı. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,44$ ) .

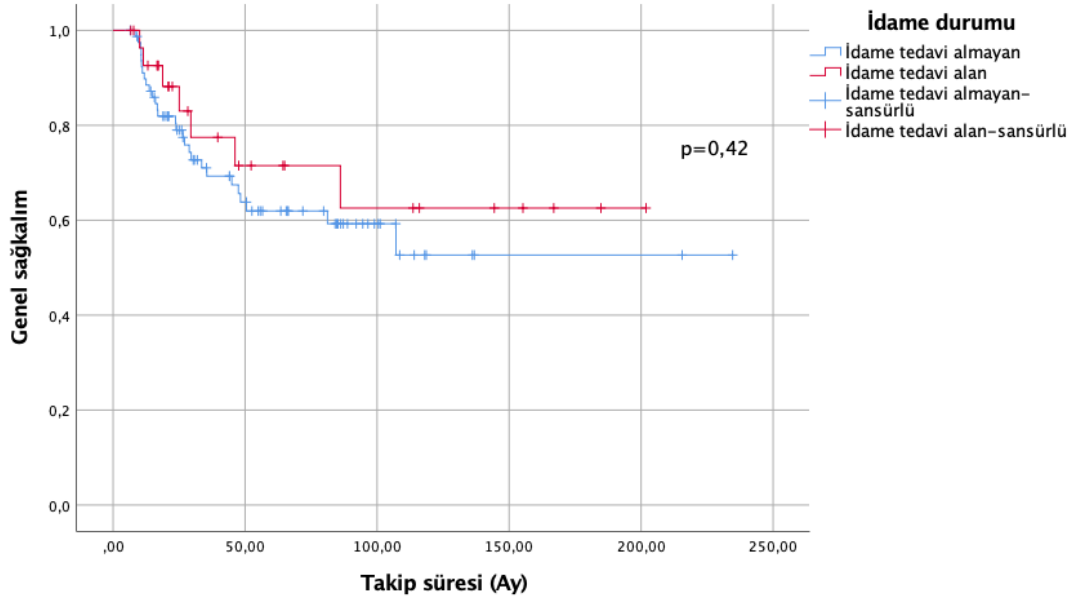
İdame tedavi alan 96 hastanın 36'sında, idame tedavi almayan 165 hastanın ise 66'sında ölüm olayı gerçekleşti. İdame tedavi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $112,6 \pm 11,1$  ay (91-134,2), idame tedavi almayan grupta ise  $125,1 \pm 10,1$  ay (105,3-144,8) olarak tespit edildi. Sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortalama sağkalım süresi ölçülemedi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%74 \pm 3,6$  iken, 3. yıl sağkalım oranı  $\%58 \pm 5,9$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%83 \pm 4$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%58 \pm 5,9$  olarak saptandı (şekil 4.1.16).



**Şekil 4.1.17: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Eğrisi**

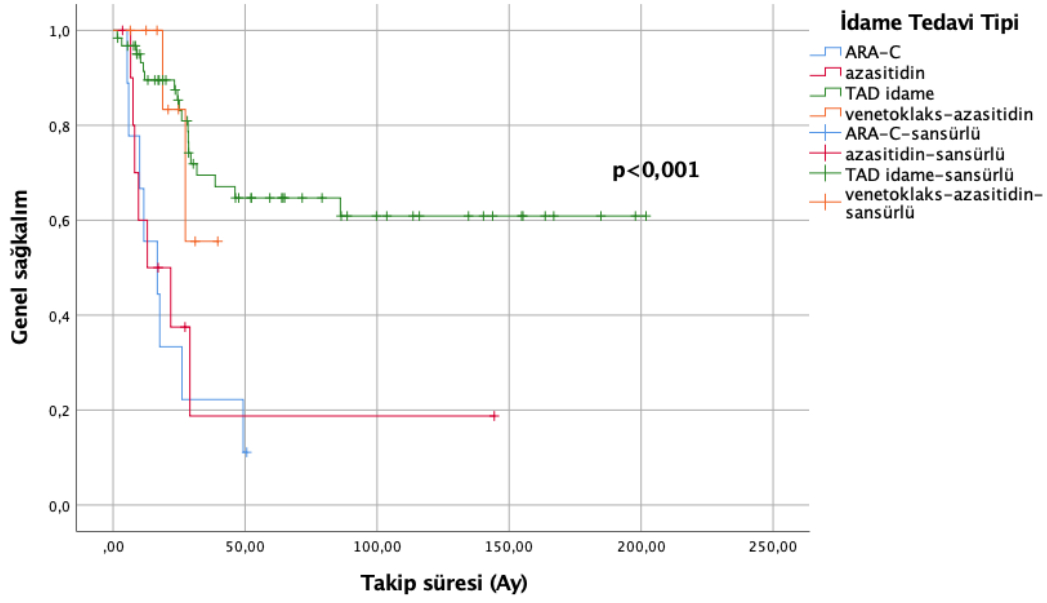
APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve AHKHN yapılmamış olan 152 hasta, idame tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 24,6 ay (9,9-47,9) olarak belirlenirken, idame tedavi almayan hasta grubunda ortalama takip süresi 8,27 ay (4,5-30,2) olarak saptandı.

İdame tedavi alan 67 hastanın 29'unda, idame tedavi almayan 85 hastanın ise 38'inde ölüm olayı gerçekleşti. İdame tedavi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $31,7 \pm 11,8$  ay (8,6-54,8) iken, idame tedavi almayan grupta bu süre  $16,5 \pm 13,5$  ay (0-43) olarak tespit edildi. Ortalama sağkalım süresi ise idame tedavi alan grupta  $98,8 \pm 12,8$  ay (73,7-124), idame tedavi almayan grupta ise  $104,1 \pm 14,2$  ay (76-132,1) olarak belirlendi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $58,2 \pm 6$  iken, 3. yıl sağkalım oranı  $45,1 \pm 6,4$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $79,1 \pm 5,2$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $49,6 \pm 7,2$  olarak saptandı (Şekil 4.1.17).



**Şekil 4.1.18: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Eğrisi**

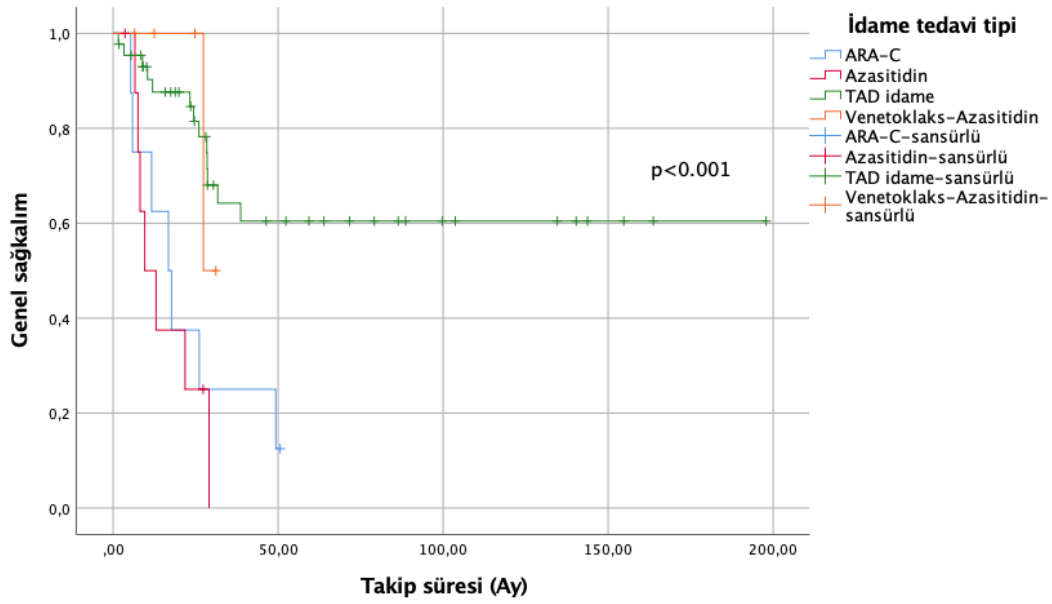
APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve AHKHN yapılmış olan 109 hasta, idame tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 29,5 ay (17,1-86,1) olarak belirlenirken, idame tedavi almayan hasta grubunda ortalama takip süresi 39,8 ay (20,0-84,9) olarak saptandı. İdame tedavi alan 29 hastanın 7'sinde, idame tedavi almayan 80 hastanın ise 28'inde ölüm olayı gerçekleşti. İdame tedavi alan grupta ve idame tedavi almayan grupta %50'nin üzerinde sansürlü veri olmasından ötürü ortalama sağkalım süresi hesaplanamadı. Ortalama sağkalım süresi ise idame tedavi alan grupta  $141,3 \pm 18,9$  ay (104,2-178,4), idame tedavi almayan grupta ise  $142,2 \pm 14,3$  ay (114,1-170,3) olarak belirlendi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $89,8 \pm 3,4$  iken, 3. yıl sağkalım oranı  $69,3 \pm 5,5$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $92,6 \pm 5,0$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $77,5 \pm 9,1$  olarak saptandı (Şekil 4.1.18).



**Şekil 4.1.19: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç)**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 91 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 16,8 ay (10,1-26,1) olarak belirlenirken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda bu süre 13,0 ay (7,9-24,5) olarak saptandı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 29,9 ay (17,1-86,4) olarak tespit edilirken, venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda bu süre 20,8 ay (16,6-27,4) olarak belirlendi.

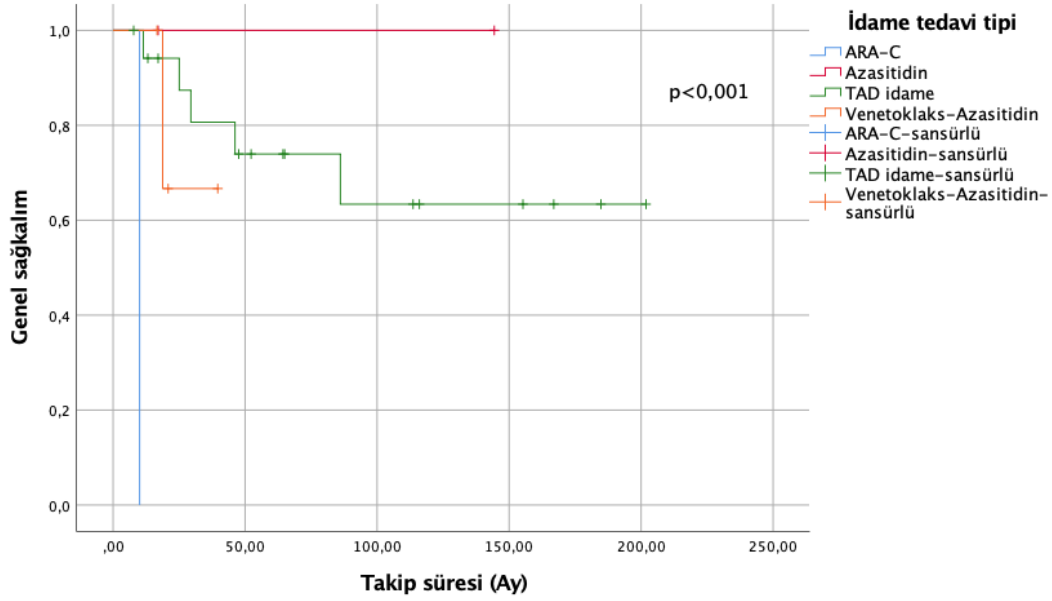
ARA-C tedavisi alan 9 hastadan 8'inde, azasitidin tedavisi alan 11 hastadan 7'sinde, TAD idame tedavisi alan 62 hastadan 18'inde ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan 9 hastadan 2'sinde ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi  $16,8 \pm 7,68$  ay (1,7-31,8) iken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi  $13,0 \pm 8,6$  ay (0-29) olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi ise ARA-C tedavisi alan grupta  $21,5 \pm 5,5$  ay (10,8-32,2) azasitidin tedavisi alan grupta  $39,8 \pm 19,4$  ay (1,6-77,8), TAD idame tedavisi alan grupta  $134,6 \pm 12,7$  ay (109,6-159,5) ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan grupta  $32,6 \pm 3,8$  ay (25,4-40,) olarak saptandı (Şekil 4.1.19).



**Şekil 4.1.20: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç)**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren , AHKHN yapılmayan ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 66 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 17,2 ay (8,8-37,7) olarak belirlenirken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda bu süre 9,6 ay (7,6-21,8) olarak saptandı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 28,4 ay (13,8-75,4) olarak tespit edilirken, venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda bu süre 24,8 ay (4,5-30,2) olarak belirlendi.

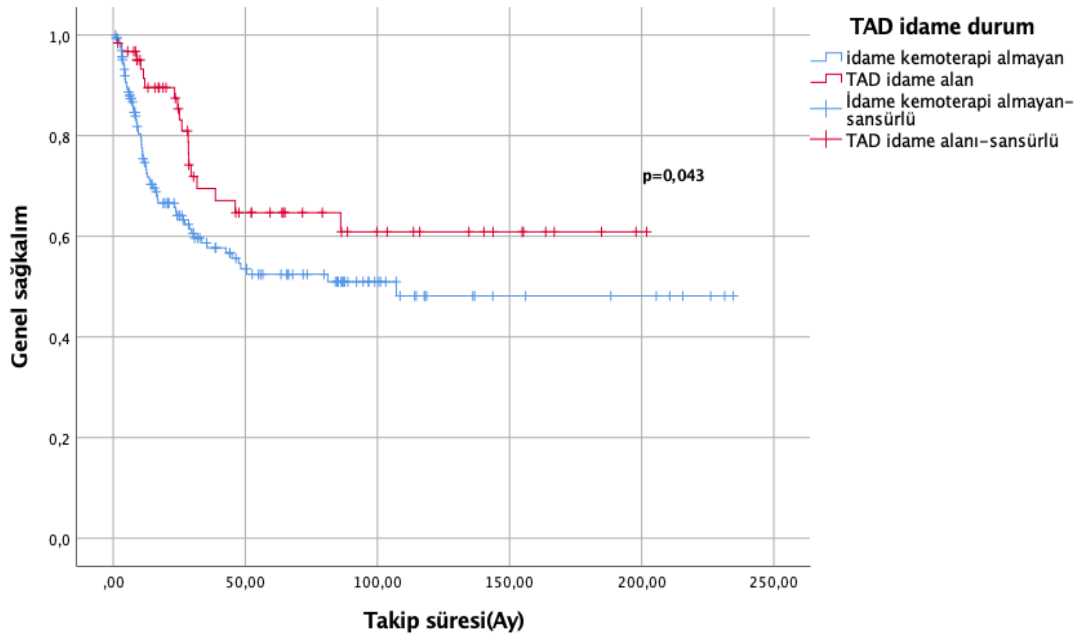
ARA-C tedavisi alan 8 hastadan 7'inde, azasitidin tedavisi alan 9 hastadan 7'sinde, TAD idame tedavisi alan 44 hastadan 13'ünde ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan 5 hastadan 1'inde ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi  $16,8 \pm 4,3$  ay (8,3-25,2) iken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda ortalama sağkalım süresi  $9,6 \pm 3,4$  ay (2,9-16,3) olarak saptandı. Ortalama sağkalım süresi ise ARA-C tedavisi alan grupta  $22,9 \pm 5,9$  ay (11,3-34,6) azasitidin tedavisi alan grupta  $15,2 \pm 3,4$  ay (8,9-22,3), TAD idame tedavisi alan grupta  $128,4 \pm 15,4$  ay (98,3-158,6) ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan grupta  $29,3 \pm 1,3$  ay (26,7-31,8) olarak saptandı (Şekil 4.1.20).



**Şekil 4.1.21: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Genel Sağkalım Eğrisi (Flt-3 inhibitörleri hariç)**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren , AHKHN yapılan ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 25 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi saptanamazken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda bu süre 80,7 ay (17,1-144,4) olarak saptandı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 58,3 ay (25,1-116,0) olarak tespit edilirken, venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda bu süre 19,8 ay (17,7-30,2) olarak belirlendi.

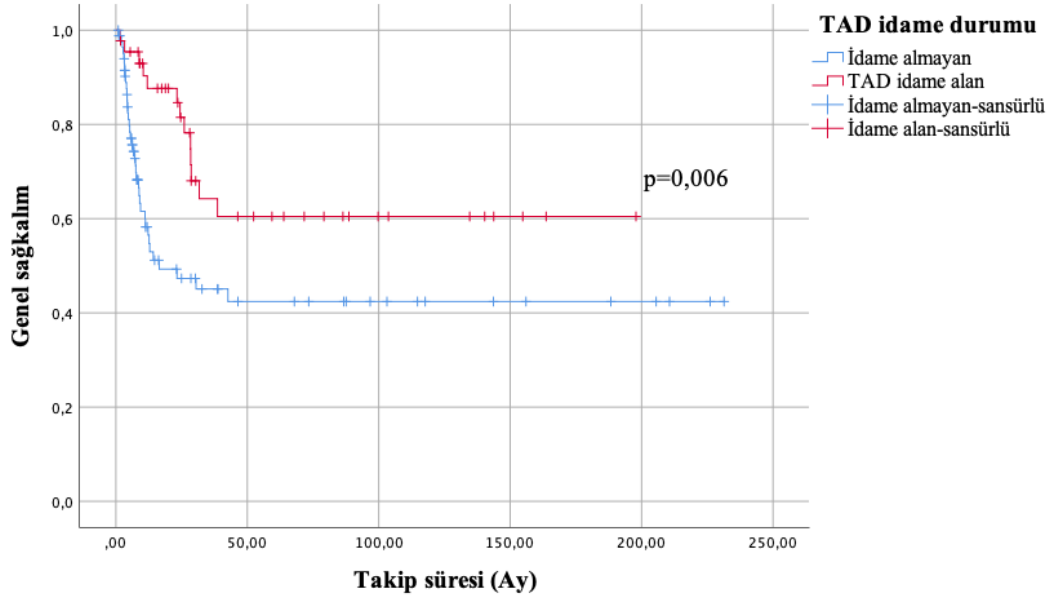
ARA-C tedavisi alan 1 hastadan 1'inde, azasitidin tedavisi alan 2 hastadan hiçbirinde, TAD idame tedavisi alan 18 hastadan 5'inde ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan 4 hastadan 1'inde ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C ve azasitidin idame tedavisi alan grupta çok az sayıda hasta olmasından kaynaklı ortalama ve ortalama genel sağkalım süresi hesaplanamadı. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $144,5 \pm 21,0$  ay (103,4-185,6) ve Ven-Aza idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $32,7 \pm 5,7$  ay (21,6-43,8) olarak saptandı (Şekil 4.1.21).



**Şekil 4.1.22: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 227 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalanca takip süresi 29,9 ay (17,1-86,4), herhangi bir idame tedavisi almayan hasta grubunda ise ortalanca takip süresi 20,9 ay (8,0-66,0) olarak saptandı.

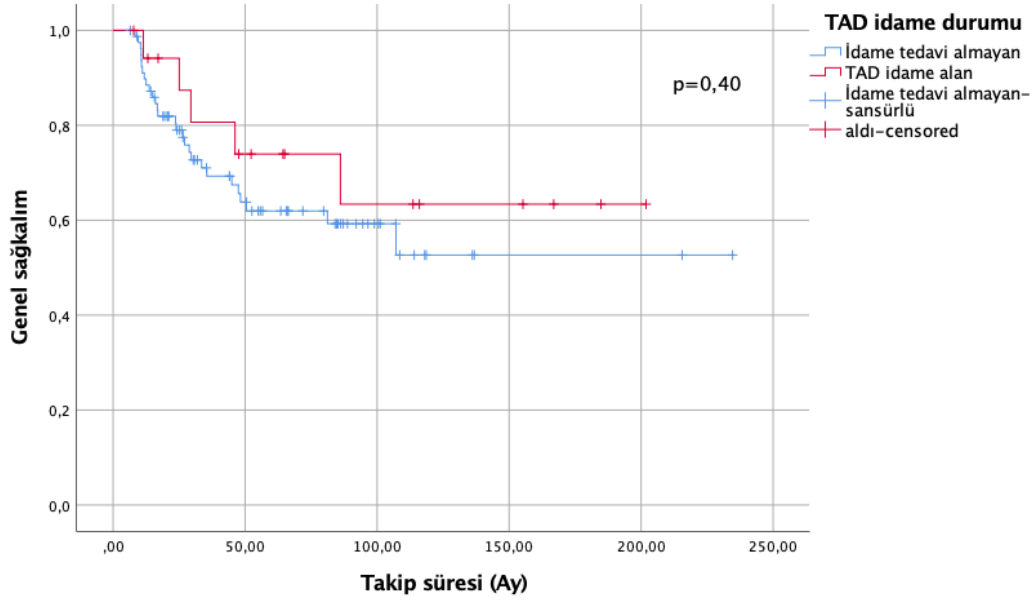
TAD idame tedavisi alan 62 hastanın 18'inde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 66'sında ölüm olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $134,6 \pm 12,7$  ay (109,6-159,5) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $125,1 \pm 10,1$  ay (105,3-144,8) olarak saptandı. Sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortalanca sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $74 \pm 3,6$  iken, 3. yıl sağkalım oranı  $57,7 \pm 4,3$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $89,5 \pm 4,1$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $69,5 \pm 6,7$  olarak saptandı (Şekil 4.1.22).



**Şekil 4.1.23: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve AHKHN yapılmamış olan TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 129 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 28,4 ay (13,8-75,4), idame tedavisi almayan grupta ise 8,27 ay (4,5-30,2) olarak saptandı.

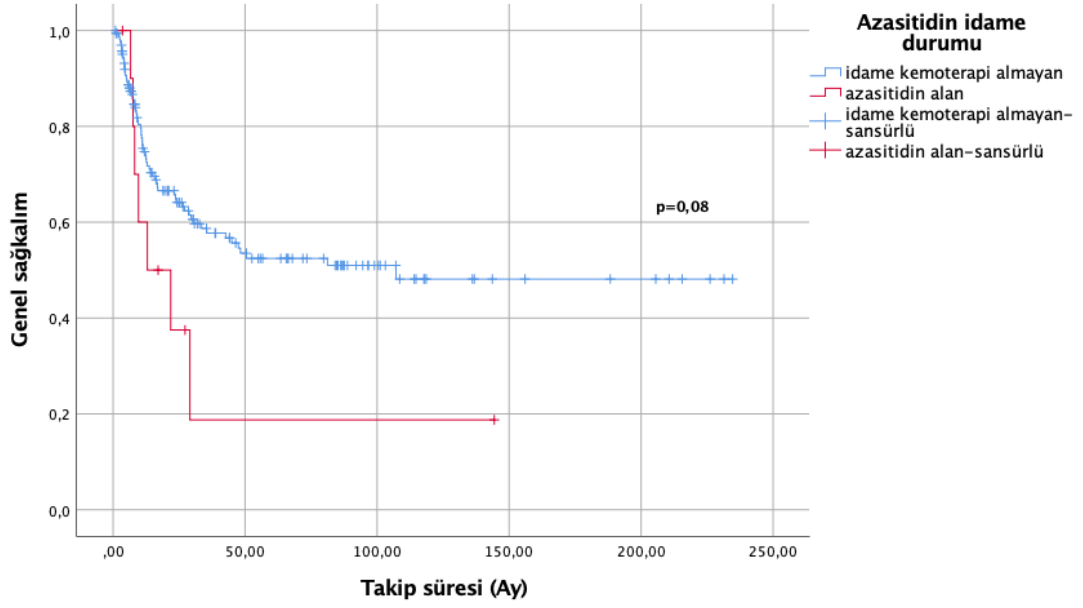
TAD idame tedavisi alan 44 hastanın 13'ünde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 38'inde ölüm olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $128,5 \pm 15,4$  ay (98,3-158,6) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $104,1 \pm 14,3$  ay (76,1-132,1) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grubun ortalama sağkalım süresi  $16,5 \pm 13,5$  ay (0-43) olarak saptandı. Sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle TAD idame alan grupta ortalama sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $58,2 \pm 6$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $45,1 \pm 6,4$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $87,6 \pm 5,2$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $64,2 \pm 8,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.23).



**Şekil 4.1.24: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: TAD İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve AHKHN yapılmış olan TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 98 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalanca takip süresi 58,3 ay(25,1-116,0), idame tedavisi almayan grupta ise 39,8 ay (20-84,9) olarak saptandı.

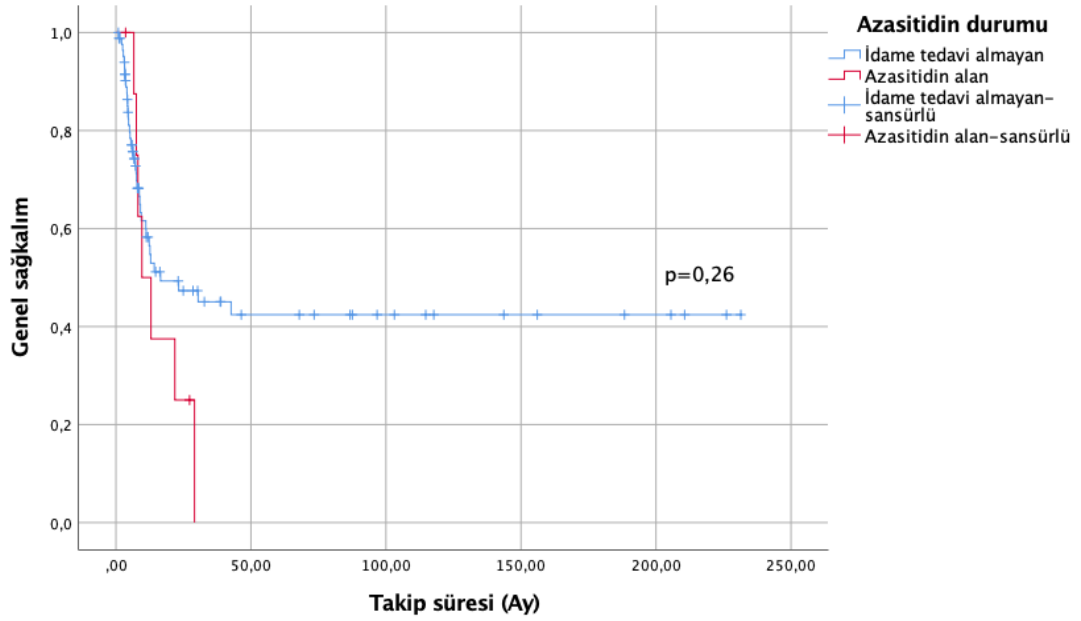
TAD idame tedavisi alan 18 hastanın 5'inde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 28'inde ölüm olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $144,5 \pm 21,0$  ay (103,4-185,6) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $142,2 \pm 14,3$  ay (114,1-170,3) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan ve TAD idame alan grupta sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortalanca sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%89,8 \pm 3,4$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $\%69,3 \pm 5,5$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%94,1 \pm 5,7$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%80,7 \pm 10,1$  olarak saptandı (Şekil 4.1.24).



**Şekil 4.1.25: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdamesi Alan ve Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve azasitidin idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 176 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda ortanca takip süresi 13,0 ay (7,9-24,5) olarak saptanırken, idame tedavisi almayan hasta grubunda ortanca takip süresi 20,9 ay (8,0-66,0) olarak saptandı.

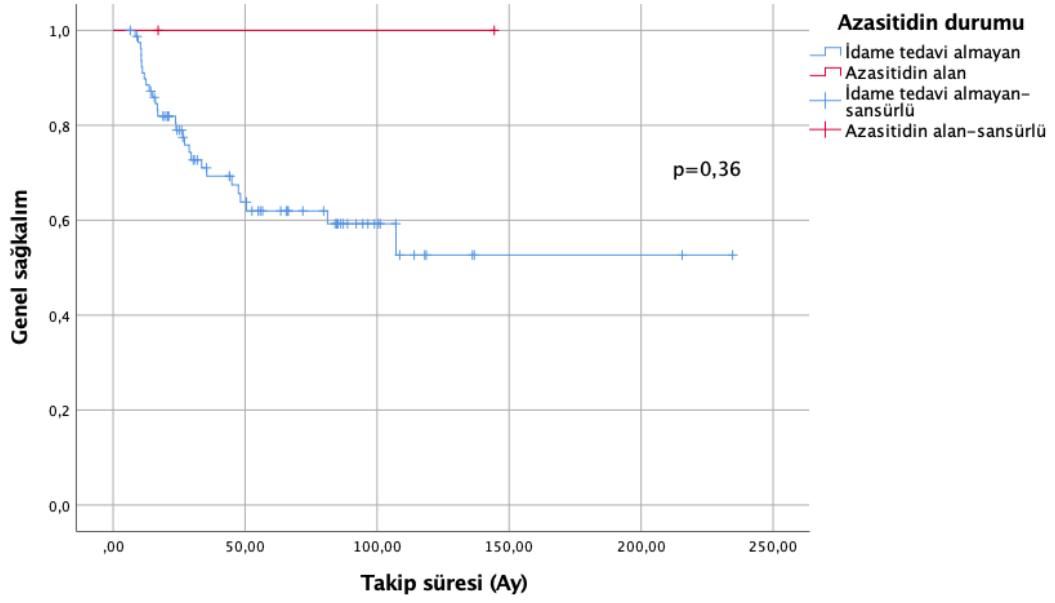
Azasitidin idame tedavisi alan 11 hastanın 7'sinde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 66'sında ölüm olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $39,7 \pm 19,4$  ay (1,6-77,8), idame tedavisi almayan grupta ise  $125,1 \pm 10,1$  ay (105,3-144,8) olarak tespit edildi. Azasitidin alan grupta ortanca genel sağkalım süresi  $13,0 \pm 8,6$  ay (0-29,8) olarak belirlendi. İdame tedavisi almayan grupta sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortanca sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $74 \pm 3,6$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $57,7 \pm 4,3$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $60 \pm 15,5$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $18,8 \pm 15,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.25).



**Şekil 4.1.26: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılmayan ve azasitidin (azasitidin) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 94 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 9,6 ay (7,6-21,8), idame tedavisi almayan grupta ise 8,27 ay (4,5-30,2) olarak saptandı.

Azasitidin idame tedavisi alan 9 hastanın 7'sinde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 38'inde ölüm olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $15,6 \pm 3,4$  ay (8,9-22,3) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $104,1 \pm 14,3$  ay (76,1-132,1) olarak saptandı. Azasitidin tedavisi alan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $9,6 \pm 3,4$  ay (2,9-16,3) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $16,5 \pm 13,5$  ay (0-43) saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $58 \pm 6,0$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $45,1 \pm 6,1$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $50,0 \pm 17,7$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $0,0$  olarak saptandı (Şekil 4.1.26).

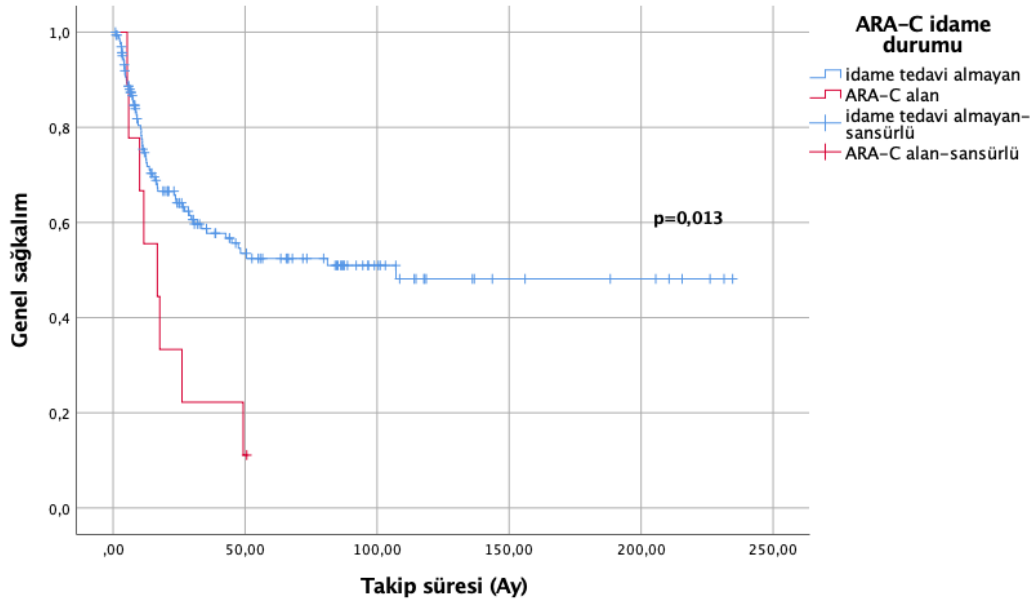


**Şekil 4.1.27: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame ile Herhangi Bir İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılan ve azasitidin idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 83 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Azasitidin idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 80,7 ay (17,1-144,4), idame tedavisi almayan grupta ise 39,8 ay (20-84,9) olarak saptandı.

Azasitidin idame tedavisi alan 2 hastanın hiçbirinde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 28'inde ölüm olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ölüm olayı gerçekleşmediği için ortalama ve ortalama genel sağkalım süresi hesaplanamadı. İdame tedavisi almayan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $142,2 \pm 14,3$  ay (114,1-170,3) olarak saptandı.

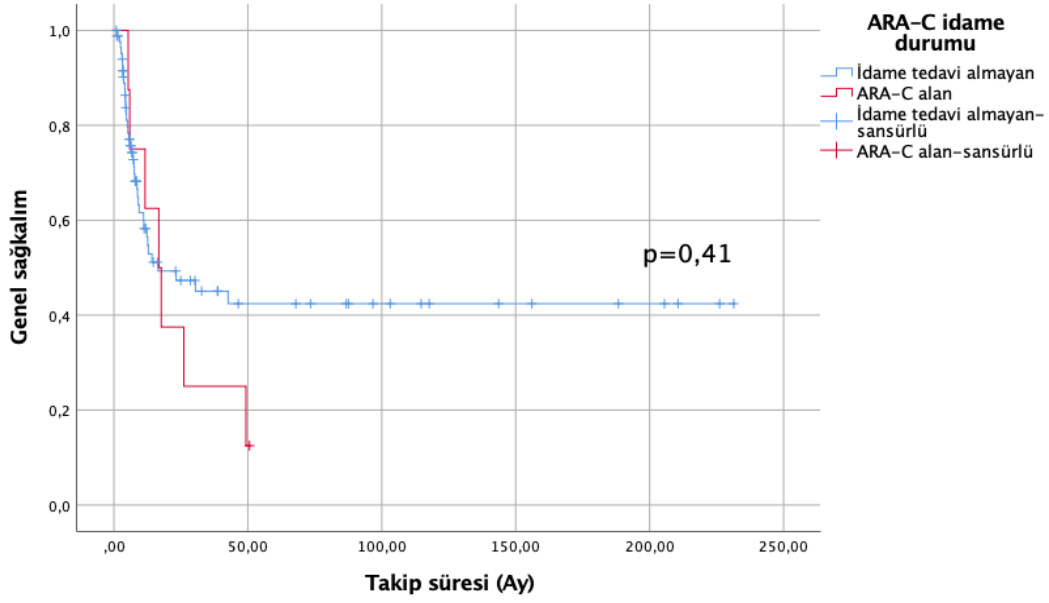
Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%89,8 \pm 3,4$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $\%69,3 \pm 5,5$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı ve 3. yıl sağkalım oranı hesaplanamadı (Şekil 4.1.27).



**Şekil 4.1.28: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 174 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 16,8 ay (10,1-26,1), idame tedavisi almayan grupta ise 20,9 ay (8,0-66,0) olarak saptandı.

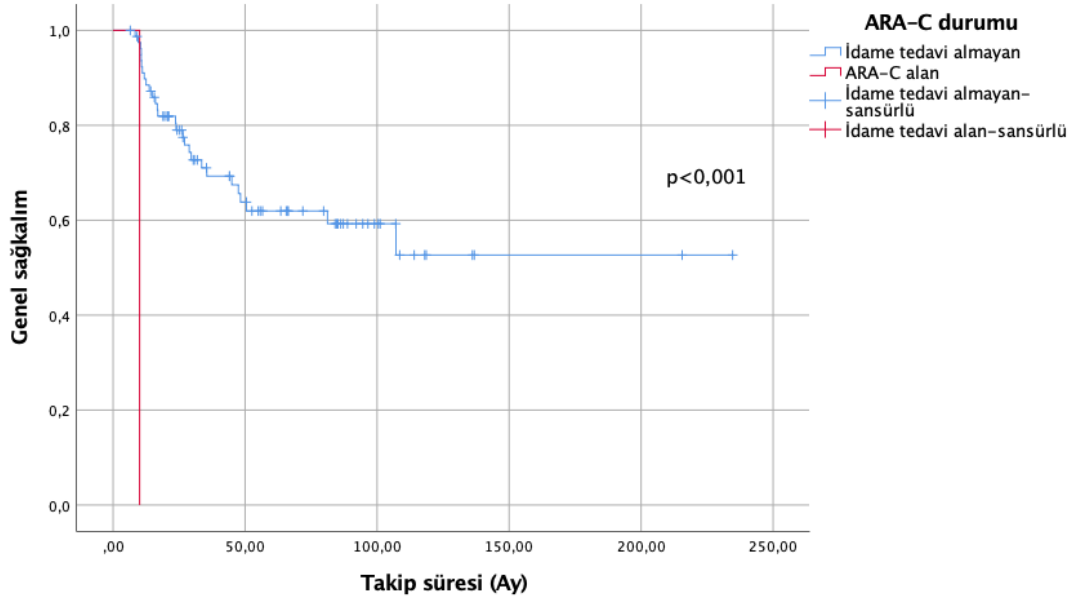
ARA-C idame tedavisi alan 9 hastanın 8'inde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 66'sında ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $21,5 \pm 5,5$  ay (10,8-32,2) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $125,1 \pm 10,1$  ay (105,3-144,8) olarak saptandı. ARA-C tedavisi alan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $16,8 \pm 7,7$  ay (1,7-31,8) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortalama sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $74 \pm 3,6$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $57,7 \pm 4,3$  olarak saptandı. ARA-C idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $55,6 \pm 16,6$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $22,2 \pm 13,9$  olarak saptandı (Şekil 4.1.28).



**Şekil 4.1.29: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKNH Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılmayan ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 93 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 17,2 ay (8,8-37,7), idame tedavisi almayan grupta ise 8,27 ay (4,5-30,2) olarak saptandı.

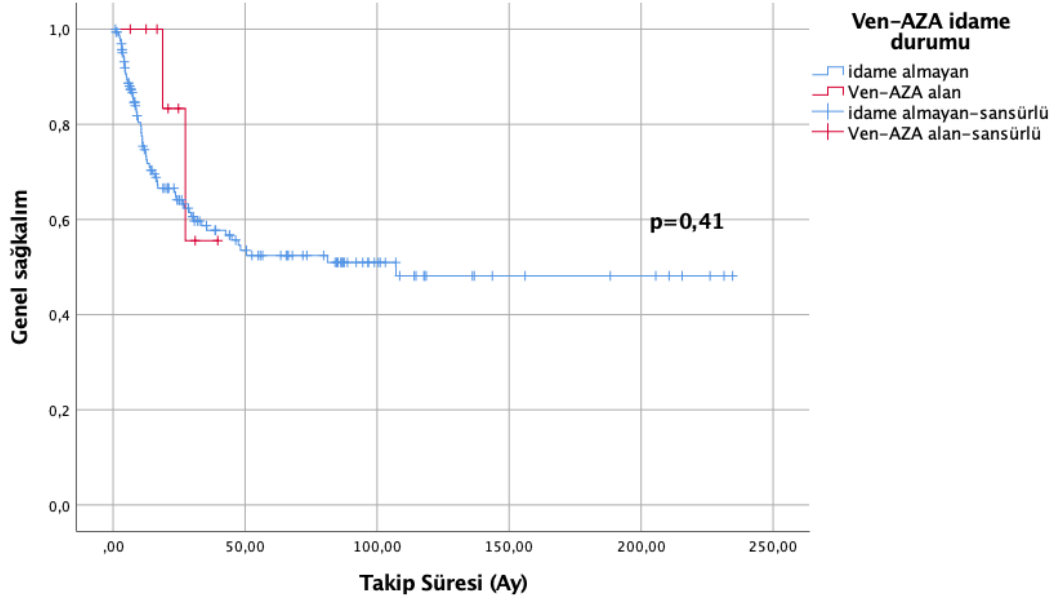
ARA-C idame tedavisi alan 8 hastanın 7'sinde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 38'inde ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $22,9 \pm 5,9$  ay (11,3-34,6) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $104,1 \pm 14,3$  ay (76,1-132,1) olarak saptandı. ARA-C tedavisi alan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $16,8 \pm 4,3$  ay (8,4-25,2) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $16,5 \pm 13,5$  ay (0-43) saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $58 \pm 6,0$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $45,1 \pm 6,1$  olarak saptandı. ARA-C idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $62,5 \pm 17,1$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $25,0 \pm 15,3$  olarak saptandı (Şekil 4.1.29).



**Şekil 4.1.30: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKNH Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılan ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 81 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. ARA-C idame tedavisi alan hasta grubunda bir tane hasta mevcut olup 10,1 ay takip edilmişken, idame tedavisi almayan grupta ise 39,8 ay (20-84,9) olarak saptandı.

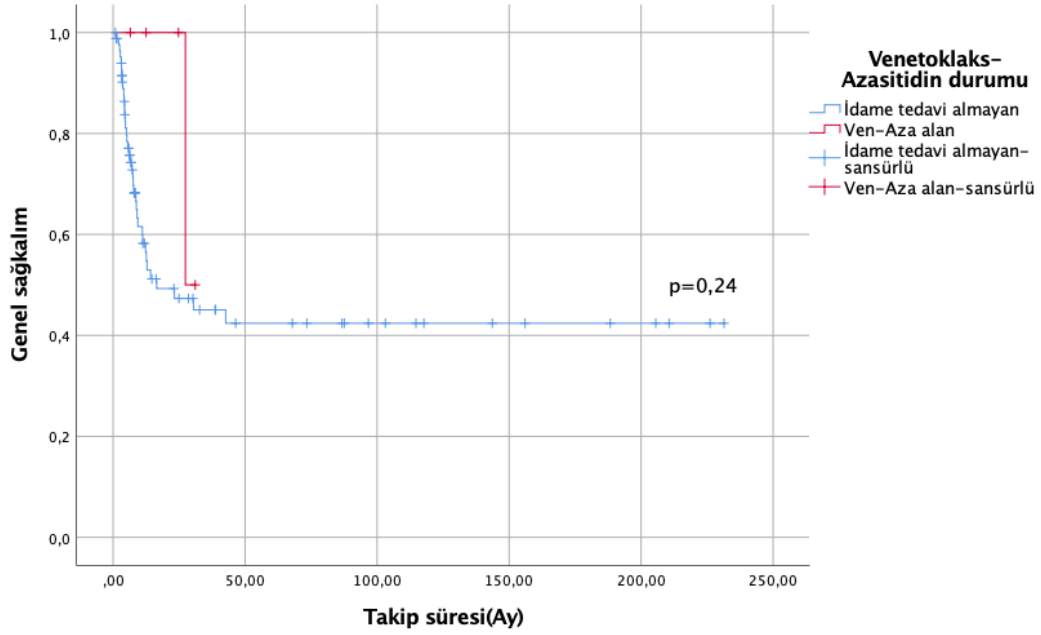
ARA-C idame tedavisi alan 1 hastanın 1'inde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 28'inde ölüm olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama ve ortanca genel sağkalım saptanamazken, idame tedavisi almayan grupta ortalama sağkalım 142,2±14,3 ay (114,1-170,3) olarak saptandı. ARA-C tedavisi alan grupta ortanca genel sağkalım süresi 16,8±4,3 ay (8,4-25,2) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta ortalama genel sağkalım süresi 142,2±14,3 ay (114,1-170,3) ARA-C idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı ve 3. Yıl sağkalım oranı olarak saptanamadı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı %89,8±3,4 iken, 3. Yıl sağkalım oranı %69,3±5,5 olarak saptandı(Şekil 4.1.30).



**Şekil 4.1.31: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve venetoklaks-azasitidin (Ven-AZA) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 174 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Ven-AZA idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 20,8 ay (16,7-27,4 ay arası), idame tedavisi almayan grupta ise ortalama takip süresi 20,9 ay (8,0-66,0) olarak saptandı.

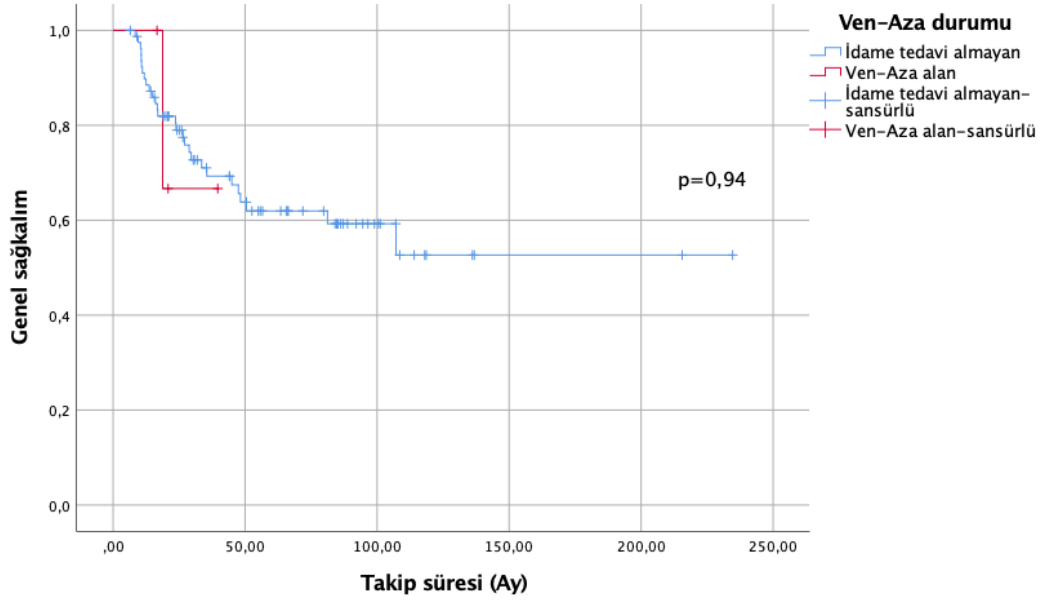
Ven-AZA idame tedavisi alan 9 hastanın 2'sinde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 66'sında ölüm olayı gerçekleşti. Ven-AZA idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $32,8 \pm 3,8$  ay (25,4-40,2 ay arası) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $125,1 \pm 10,1$  ay (105,3-144,8 ay arası) olarak saptandı. Her iki grupta da sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortalama sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $74 \pm 3,6$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $57,7 \pm 4,3$  olarak saptandı. Venetoklaks-azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı %100 iken 3. yıl sağkalım oranı  $55,6 \pm 24,8$  olarak saptandı (Şekil 4.1.31).



**Şekil 4.1.32: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılmayan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılmayan ve Venetoklaks-Azasitidin (Ven-Aza) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 90 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Ven-Aza idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 24,8 ay (12,5-27,4), idame idame tedavisi almayan grupta ise 8,27 ay (4,5-30,2) olarak saptandı.

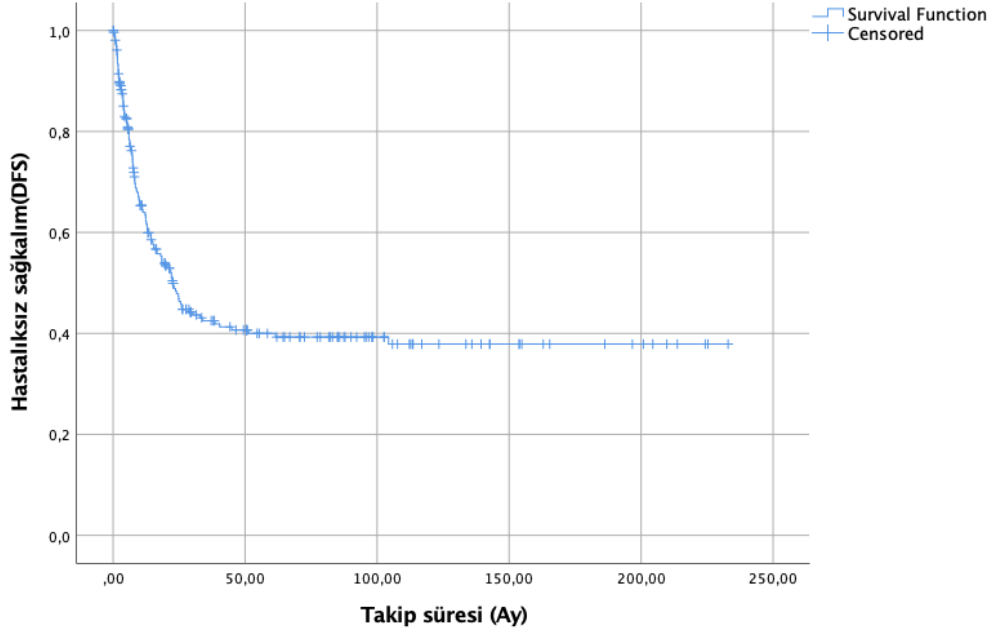
Ven-Aza idame tedavisi alan 5 hastanın 1'inde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 38'inde ölüm olayı gerçekleşti. Ven-Aza idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $29,3 \pm 1,3$  ay (26,7-31,8) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $104,1 \pm 14,3$  ay (76,1-132,1) olarak saptandı. Ven-Aza tedavisi alan grupta sansürlü veri %50'nin üzerinde olmasından kaynaklı ortalama sağkalım hesaplanamazken, idame tedavisi almayan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $16,5 \pm 13,5$  ay (0-43) saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $58 \pm 6,0$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $45,1 \pm 6,1$  olarak saptandı. Ven-Aza idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı %100 iken 3. yıl sağkalım oranı  $50,0 \pm 35,4$  olarak saptandı (Şekil 4.1.32).



**Şekil 4.1.33: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKH Nakli Yapılan Hastaların Genel Sağkalım Analizi: Ven-AZA İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

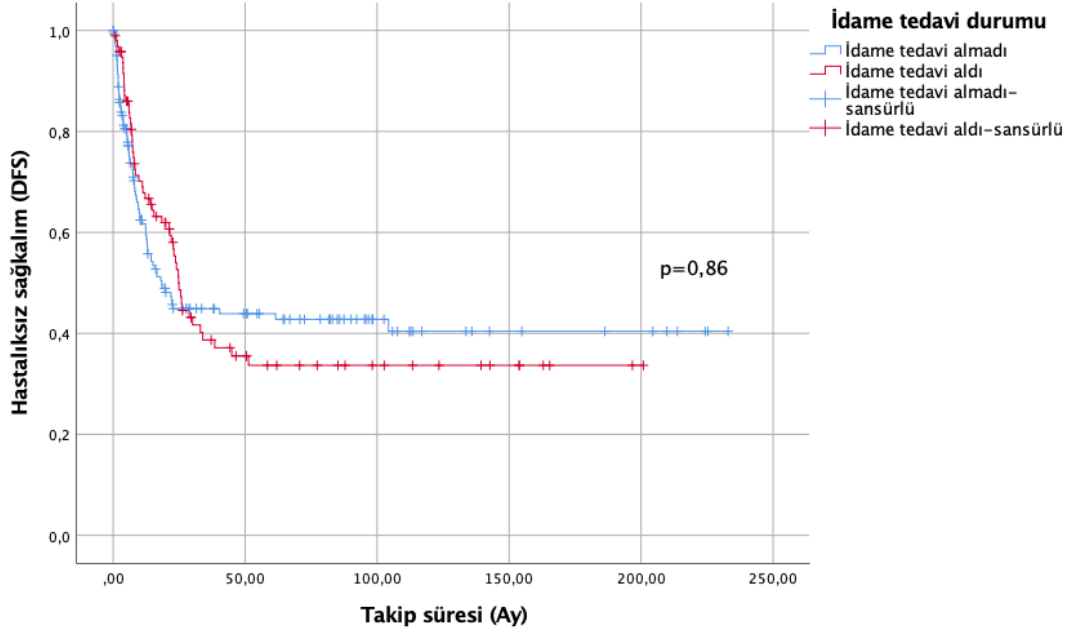
APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKNH yapılmayan ve Venetoklaks-Azasitidin (Ven-Aza) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 84 hasta üzerinde genel sağkalım analizi yapıldı. Ven-Aza idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama takip süresi 19,8 ay (17,7-30,2), idame idame tedavisi almayan grupta ise 39,8 ay (20-84,9) olarak saptandı.

Ven-Aza idame tedavisi alan 4 hastanın 1'inde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 28'inde ölüm olayı gerçekleşti. Ven-Aza idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $32,7 \pm 5,7$  ay (21,6-43,8) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $142,2 \pm 14,3$  ay (114,1-170,3) olarak saptandı. Ven-Aza tedavisi ve herhangi bir idame tedavi almayan grupta sansürlü veri %50'nin üzerinde olmasından kaynaklı ortalama sağkalım hesaplanamadı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%89,8 \pm 3,4$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $\%69,3 \pm 5,5$  olarak saptandı. Ven-Aza idame tedavi alan grupta 1. yıl sağkalım oranı  $\%100$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%66,7 \pm 27,2$  olarak saptandı (Şekil 4.1.33).



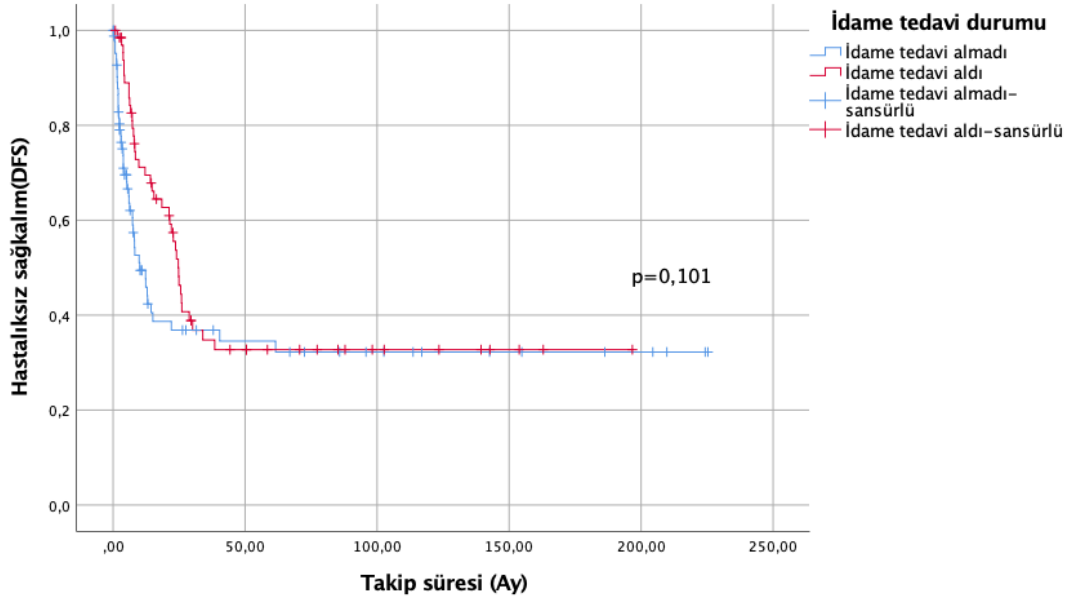
**Şekil 4.1.34: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Giren Hastaların Hastaliksız Sağkalım Eğrisi**

APL dışı AML tanısı almış olan ve remisyona girmiş olan 261 hastanın hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. Bu hastaların 137(%52,5) tanesinde takip süresi boyunca nüks olayı gerçekleşirken 124 (%47,5) hastada nüks olayı gerçekleşmedi. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $97,44 \pm 7,50$  (82,7-112,2) ay olarak saptandı. Ortanca hastaliksız sağkalım ise  $22,63 \pm 2,5$  (17,7-27,6) ay olarak saptandı. 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $64 \pm 3$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $42,5 \pm 3,4$  olarak saptandı (Şekil 4.1.34).



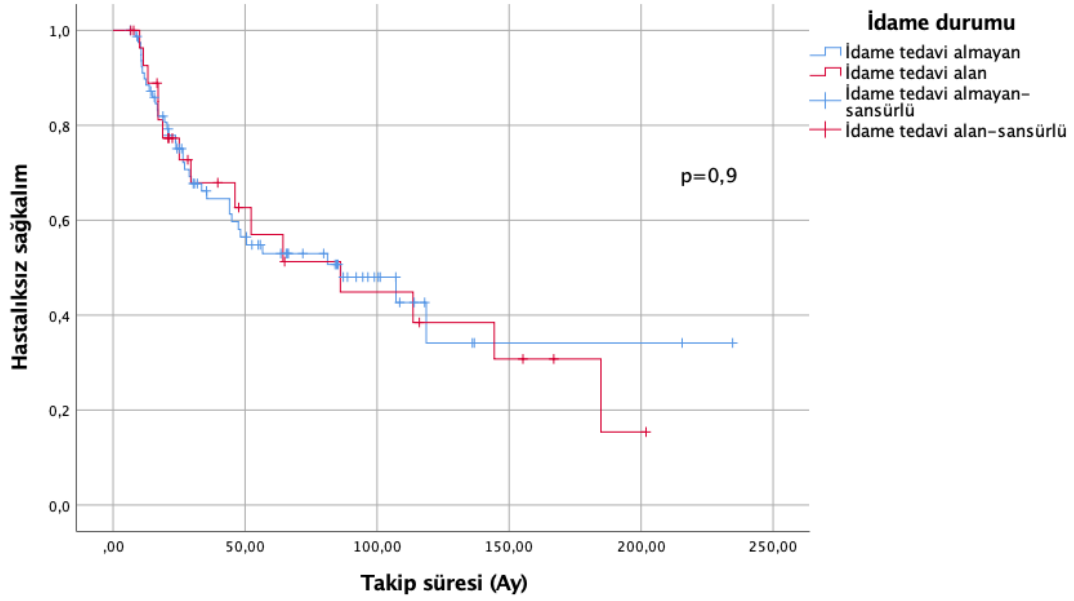
**Şekil 4.1.35: APL Dışı AML Tanılı Remisyon Sonrası İdame Tedavi Alma Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi**

APL dışı AML tanısı alan ve remisyonla girmiş olan 261 hasta, idame tedavi alan ve idame tedavi almayan iki grup olarak ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan 96 hastanın 54'ünde, idame tedavi almayan 165 hastanın ise 83'ünde nüks olayı gerçekleşti. Ortanca hastaliksız sağkalım süresi idame tedavi alan grupta  $24,8 \pm 1,5$  ay (21,8-27,7), idame tedavi almayan grupta ise  $18,5 \pm 2,7$  ay (11,3-25,7) olarak saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise idame tedavi alan grupta  $78,6 \pm 10,1$  ay (58,9-98,4), idame tedavi almayan grupta  $102,3 \pm 9,6$  ay (84,4-121,2) olarak tespit edildi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%61,7 \pm 4$  iken, 3. yıl sağkalım oranı  $\%44,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%67,9 \pm 4,9$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%38,7 \pm 5,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.35).



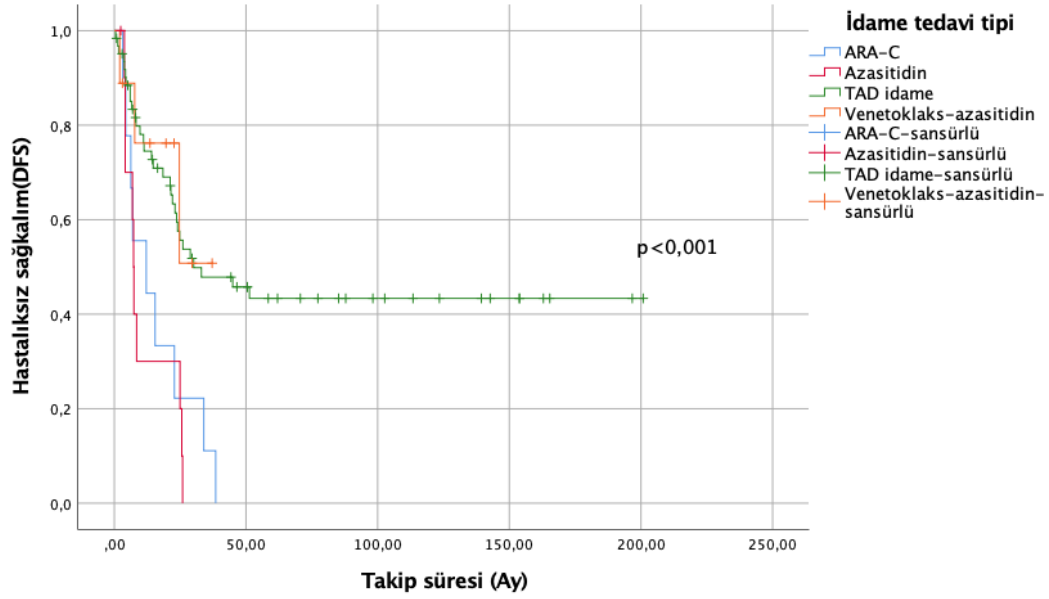
**Şekil 4.1.36: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Girmiş ve AHKHN Yapılmamış Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve allojenik kök hücre nakli yapılmamış olan 152 hasta, idame tedavi alan ve idame tedavi almayan iki grup olarak ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan 67 hastanın 39'unda, idame tedavi almayan 85 hastanın ise 46'sında nüks olayı gerçekleşti. Ortanca hastaliksız sağkalım süresi idame tedavi alan grupta  $24,7 \pm 1,6$  ay (21,5-27,9), idame tedavi almayan grupta ise  $10,1 \pm 2,5$  ay (5,2-15,1) olarak saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise idame tedavi almayan grupta  $79 \pm 13,1$  ay (53,4-104,6), idame tedavi alan grupta ise  $75,3 \pm 11,4$  ay (53-97,7) olarak belirlendi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%49,4 \pm 6$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%36,8 \pm 6,1$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%71,2 \pm 5,7$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%34,8 \pm 6,4$  olarak saptandı (Şekil 4.1.36).



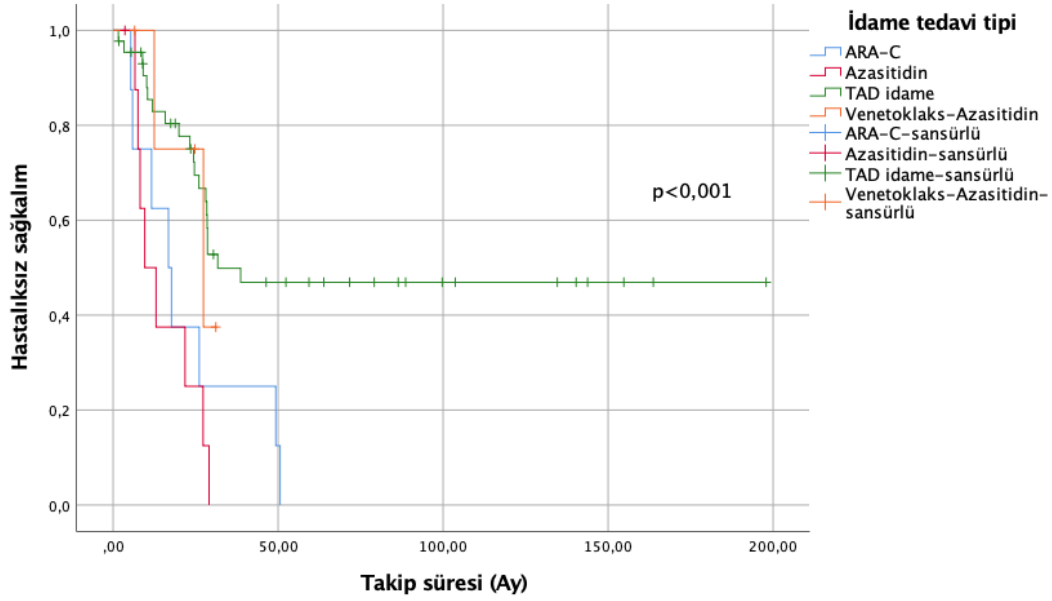
**Şekil 4.1.37: APL Dışı AML Tanılı Remisyona Girmiş ve AHKHN Yapılmış Hastaların İdame Tedavi Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve allojenik kök hücre nakli yapılmış olan 109 hasta, idame tedavi alan ve idame tedavi almayan iki grup olarak ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. İdame tedavi alan 29 hastanın 15'inde, idame tedavi almayan 80 hastanın ise 37'sinde nüks olayı gerçekleşti. Ortanca hastaliksız sağkalım süresi idame tedavi alan grupta  $86,1 \pm 31,7$  ay (23,9-148,3), idame tedavi almayan grupta ise  $86,2 \pm 27,6$  ay (32,0-140,4) olarak saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise idame tedavi almayan grupta  $98,3 \pm 16,3$  ay (66,4-130,3), idame tedavi almayan grupta ise  $112,6 \pm 14,8$  ay (83,6-141,5) olarak belirlendi. İdame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%89,8 \pm 3,4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%64,5 \pm 5,7$  olarak saptandı. İdame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%92,6 \pm 5,0$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%67,9 \pm 9,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.37).



**Şekil 4.1.38: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç)**

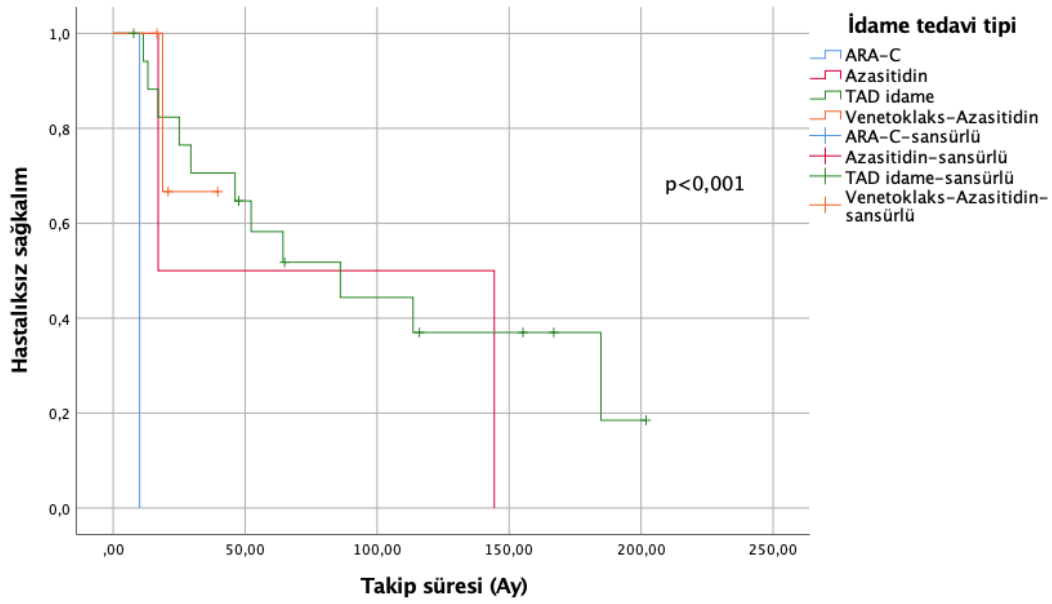
APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 91 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı. ARA-C tedavisi alan 9 hastadan 9'unda, azasitidin tedavisi alan 11 hastadan 10'unda, TAD idame tedavisi alan 62 hastadan 31'inde ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan 9 hastadan 3'ünde nüks olayı gerçekleşti. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $12,1 \pm 7,7$  ay (0 -27,3) iken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $7,3 \pm 0,4$  ay (6,5-8,1), TAD idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım  $30,2 \pm 14,6$  ay (1,6-58,8) olarak saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise ARA-C tedavisi alan grupta  $16 \pm 4,4$  ay (7,4-24,5), azasitidin tedavisi alan grupta  $11,9 \pm 3$  ay (6-17,8), TAD idame tedavisi alan grupta  $98 \pm 12,5$  ay (72,4-121,6) ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan grupta  $26,3 \pm 4,8$  ay (16,8-35,9) olarak saptandı (Şekil 4.1.38).



**Şekil 4.1.39: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren AHKHN Yapılmayan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç)**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKHN yapılmayan ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 66 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

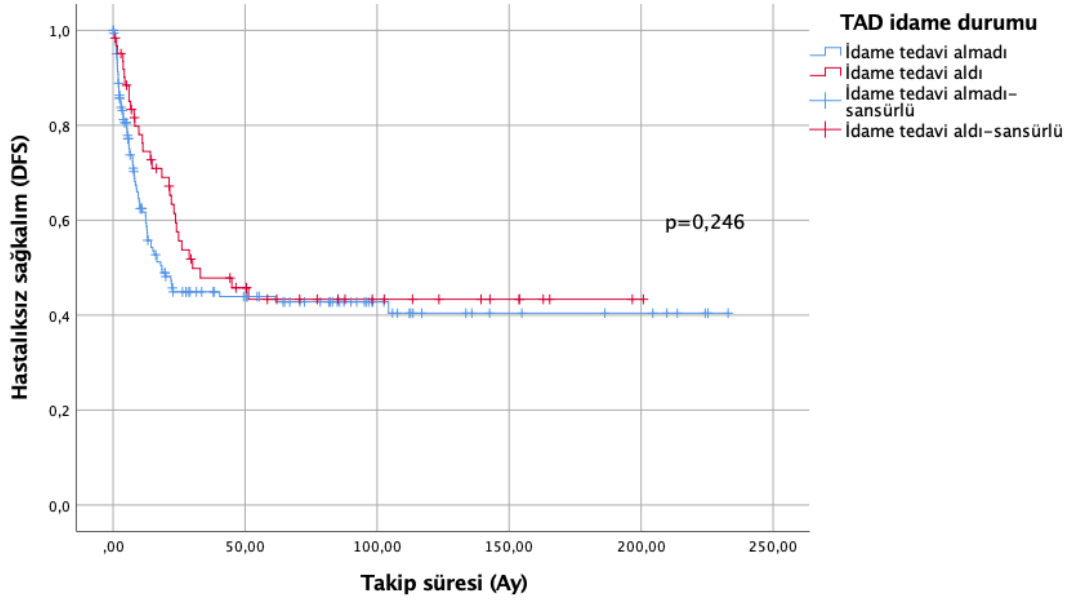
ARA-C tedavisi alan 8 hastadan 8'inde, azasitidin tedavisi alan 9 hastadan 8'inde, TAD idame tedavisi alan 44 hastadan 20'sinde ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan 5 hastadan 2'sinde nüks olayı gerçekleşti. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $16,8 \pm 4,3$  ay (8,4 -25,2) iken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $9,6 \pm 3,4$  ay (2,9-16,3), Ven-Aza idame tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım  $27,4 \pm 11,4$  ay (5,1-49,7) olarak saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise ARA-C tedavisi alan grupta  $22,9 \pm 6,4$  ay (10,4-35,4), azasitidin tedavisi alan grupta  $15,4 \pm 3,3$  ay (9-21,8), TAD idame tedavisi alan grupta  $103 \pm 14,6$  ay (75,3-132,5) ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan grupta  $25,1 \pm 3,8$  ay (16,7-32,4) olarak saptandı (Şekil 4.1.39).



**Şekil 4.1.40: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren AHKHN Yapılan Hastaların İdame Tedavi Tiplerine Göre Hastaliksız Sağkalım Eğrisi (Flt-3 İnhibitörleri Hariç)**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren, AHKHN yapılmayan ve sorafenib dışındaki idame tedavileri alan 25 hasta, tedavi tiplerine göre ayrılarak hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

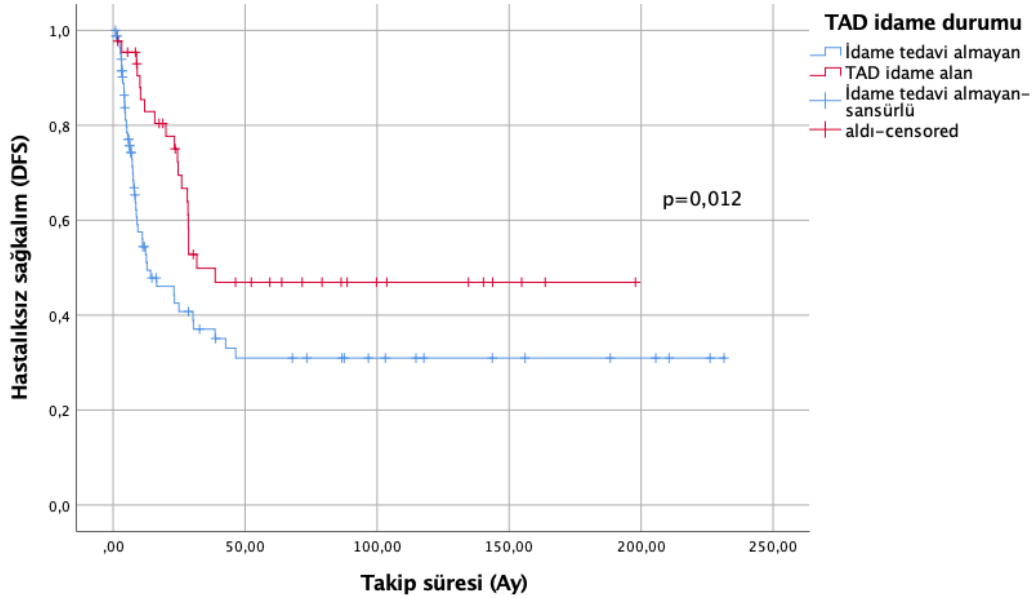
ARA-C tedavisi alan 1 hastadan 1'inde, azasitidin tedavisi alan 2 hastadan 2'sinde, TAD idame tedavisi alan 18 hastadan 11'inde ve Venetoklaks-Azasitidin idame tedavisi alan 4 hastadan 1'inde nüks olayı gerçekleşti. ARA-C tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 10,1 ay iken, azasitidin tedavisi alan hasta grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 17,1 ay ,TAD idame grubunda ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $86,1 \pm 30,8$  ay (25,7-146,5) , Ven-Aza idame tedavisi alan hasta grubunda %50'den fazla sansürlü veri olmasından kaynaklı ortalama hastaliksız sağkalım süresi hesaplanamadı. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise ARA-C tedavisi alan grupta 10,1 ay, azasitidin tedavisi alan grupta  $80,7 \pm 63,7$  ay (0-205,5), TAD idame tedavisi alan grupta  $102,2 \pm 18,8$  ay (65,3-139,1) ve venetoklaks-azasitidin idame tedavisi alan grupta  $32,7 \pm 5,7$  ay (21,6-43,8) olarak saptandı (Şekil 4.1.40).



**Şekil 4.1.41: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastalıksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 227 hasta üzerinde hastalıksız sağkalım analizi yapıldı

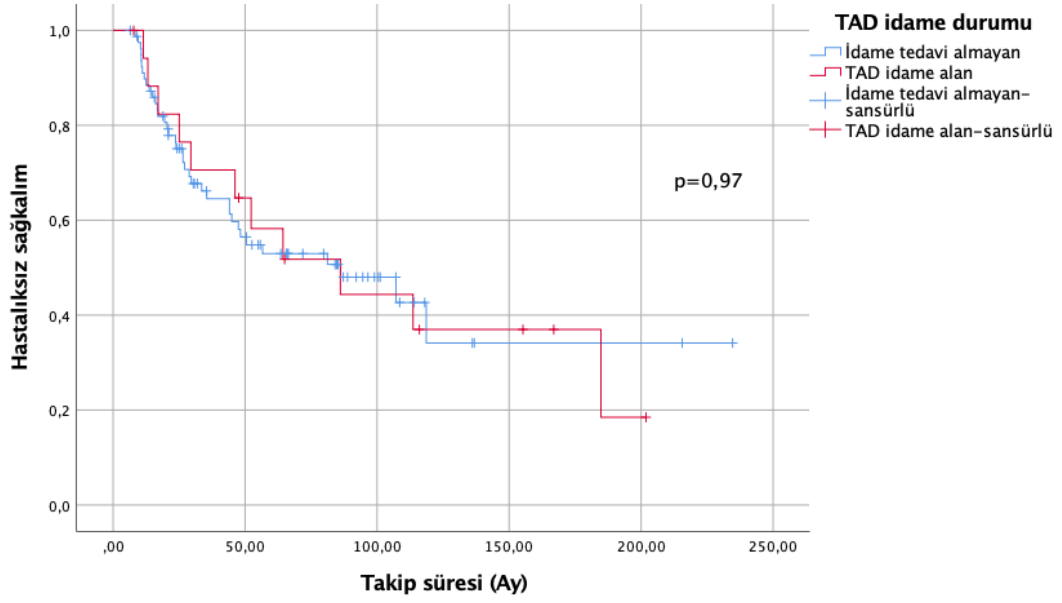
TAD idame tedavisi alan 62 hastanın 31'inde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 83'ünde nüks olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresi  $97 \pm 12,5$  ay (72,4-121,5) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $102,3 \pm 9,6$  ay (83,4-121,2) olarak saptandı. TAD idame tedavisi alan grupta ortanca hastalıksız sağkalım süresi  $30,2 \pm 14,6$  ay (1,6-59,8) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $18,5 \pm 3,7$  ay (11,3-25,7) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastalıksız sağkalım oranı  $61,7 \pm 4$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $44,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl hastalıksız sağkalım oranı  $74,5 \pm 5,7$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $47,8 \pm 6,8$  olarak saptandı (Şekil 4.1.41).



**Şekil 4.1.42: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren , AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren , AHKHN yapılmayan TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 129 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

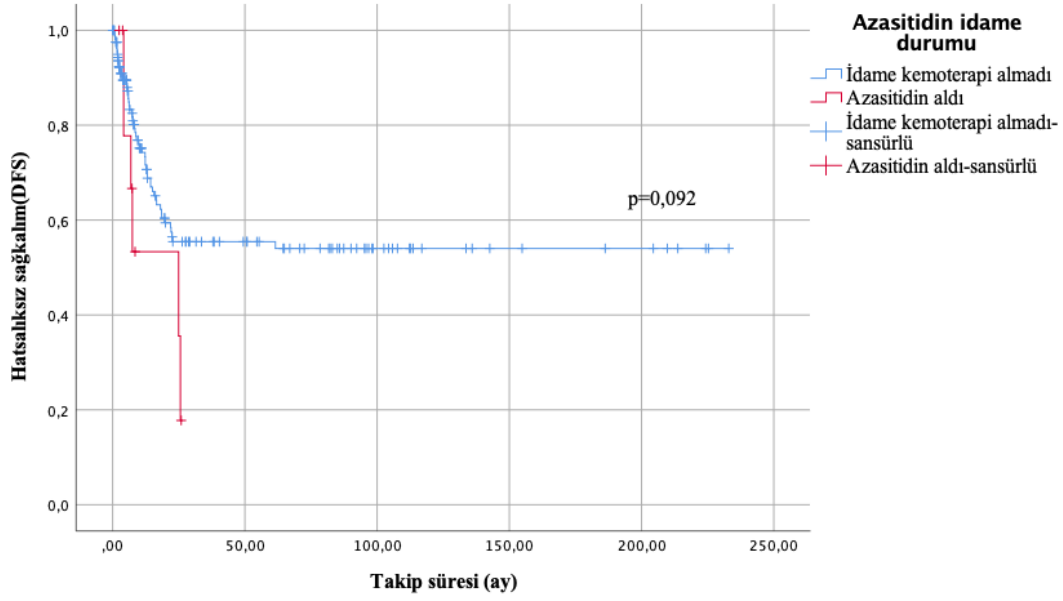
TAD idame tedavisi alan 44 hastanın 20'sinde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 46'sında nüks olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $103,9 \pm 14,6$  ay (75,3-132,5) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $80,5 \pm 13,1$  ay (54,9-106,1) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $12,8 \pm 6,2$  ay (0,6-25,0) olarak saptandı. TAD idame alan grupta sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortanca sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $54,4 \pm 6$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $37,0 \pm 6,1$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $82,9 \pm 5,9$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $49,9 \pm 8,2$  olarak saptandı (Şekil 4.1.42).



**Şekil 4.1.43: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren , AHKHN Yapılan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: TAD İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren , AHKHN yapılan TAD idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 98 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

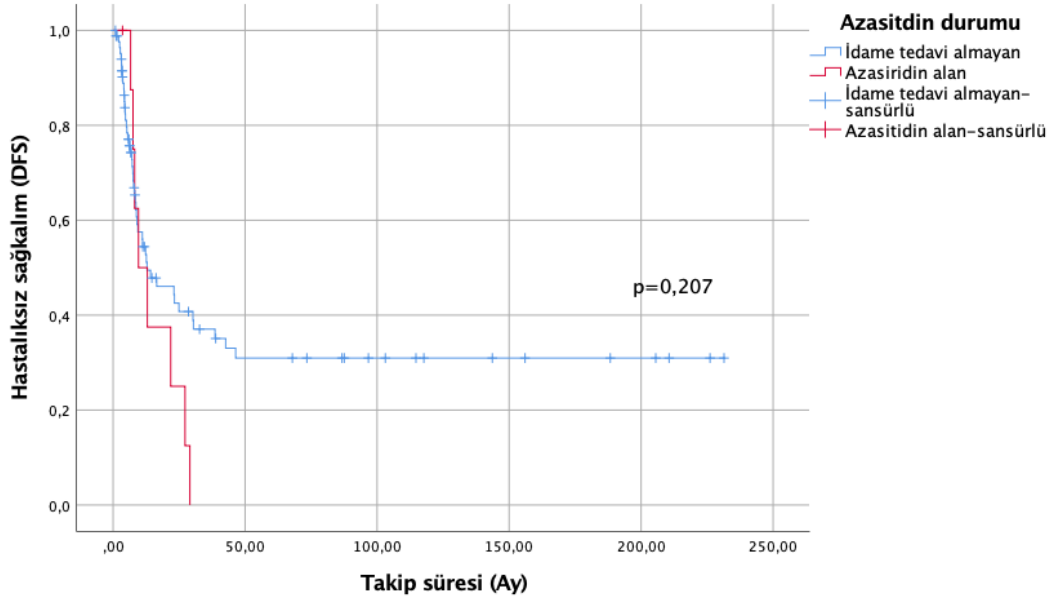
TAD idame tedavisi alan 18 hastanın 11'inde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 37'sinde nüks olayı gerçekleşti. TAD idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $102,2 \pm 18,8$  ay (65,3-139,1) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta bu süre  $112,6 \pm 14,8$  ay (83,6-141,5) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $86,2 \pm 27,6$  ay (32,0-140,4) olarak saptandı. TAD idame alan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $86,1 \pm 30,8$  ay (25,7-146,5) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%89,8 \pm 3,4$  iken, 3. Yıl sağkalım oranı  $\%64,5 \pm 5,7$  olarak saptandı. TAD idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%94,1 \pm 5,7$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%70,6 \pm 11,1$  olarak saptandı (Şekil 4.1.43).



**Şekil 4.1.44: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve azasitidin idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 176 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

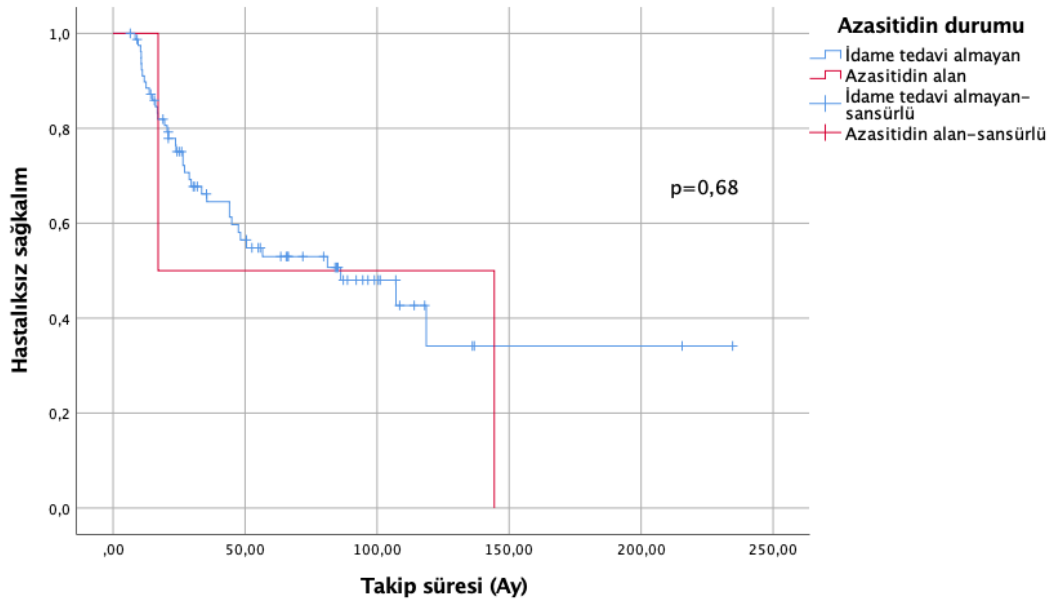
Azasitidin idame tedavisi alan 11 hastanın 10'unda, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 83'ünde nüks olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $11,9 \pm 3$  ay (5,9-17,7), idame tedavisi almayan grupta ise  $102,3 \pm 9,6$  ay (83,4-121,2) olarak tespit edildi. Azasitidin alan grupta ortalama genel sağkalım süresi  $7,3 \pm 0,4$  ay (6,5-8,1) idame tedavisi almayan grupta idame tedavisi almayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $18,5 \pm 3,7$  ay (11,3-25,7) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $61,7 \pm 4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $44,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $30 \pm 14,5$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $30 \pm 14,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.44).



**Şekil 4.1.45: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve azasitidin idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 94 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

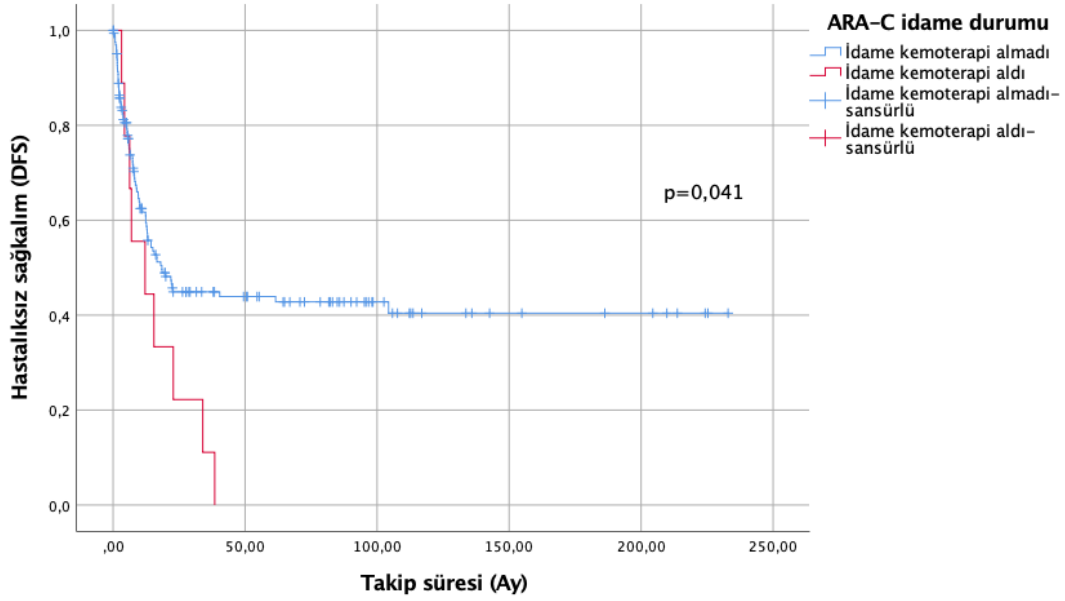
Azasitidin idame tedavisi alan 9 hastanın 8'inde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 46'sında nüks olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $15,4 \pm 3,2$  ay (9,0-21,8), idame tedavisi almayan grupta ise  $80,5 \pm 13,1$  ay (54,9-106,1) olarak tespit edildi. Azasitidin alan grupta ortanca genel sağkalım süresi  $9,6 \pm 3,4$  ay (2,9-16,3) idame tedavisi almayan grupta idame tedavisi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $12,9 \pm 6,2$  ay (0,7-25,0) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%54,4 \pm 6$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%37,0 \pm 6,1$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%50 \pm 17,7$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%0$  olarak saptandı (Şekil 4.1.45).



**Şekil 4.1.46: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Azasitidin İdame Alan ve Herhangi Bir İdame Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve azasitidin idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 82 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

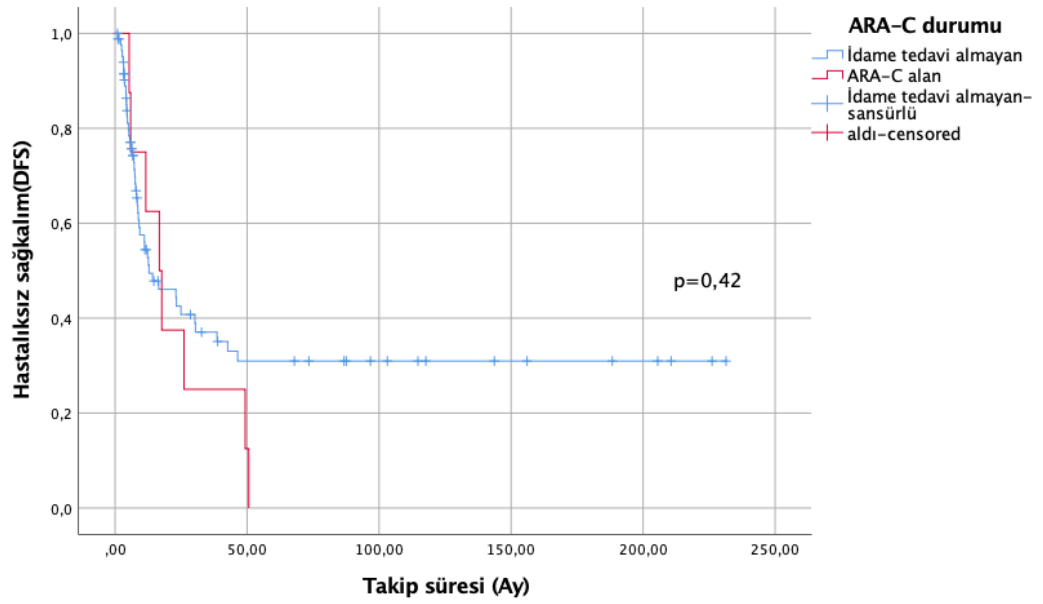
Azasitidin idame tedavisi alan 2 hastanın 2'sinde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 37'sinde nüks olayı gerçekleşti. Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortalama sağkalım süresi  $80,7 \pm 63,7$  ay (0-205,5), idame tedavisi almayan grupta ise  $112,6 \pm 14,8$  ay (83,6-141,5) olarak tespit edildi. Azasitidin alan grupta ortanca genel sağkalım süresi 17,1 ay, idame tedavisi almayan grupta idame tedavisi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $86,2 \pm 27,6$  ay (32,0-140,4) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $89,8 \pm 3,4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $64,5 \pm 5,7$  olarak saptandı. Azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı %100 iken 3. yıl sağkalım oranı  $50 \pm 35,4$  olarak saptandı (Şekil 4.1.46).



**Şekil 4.1.47: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 174 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

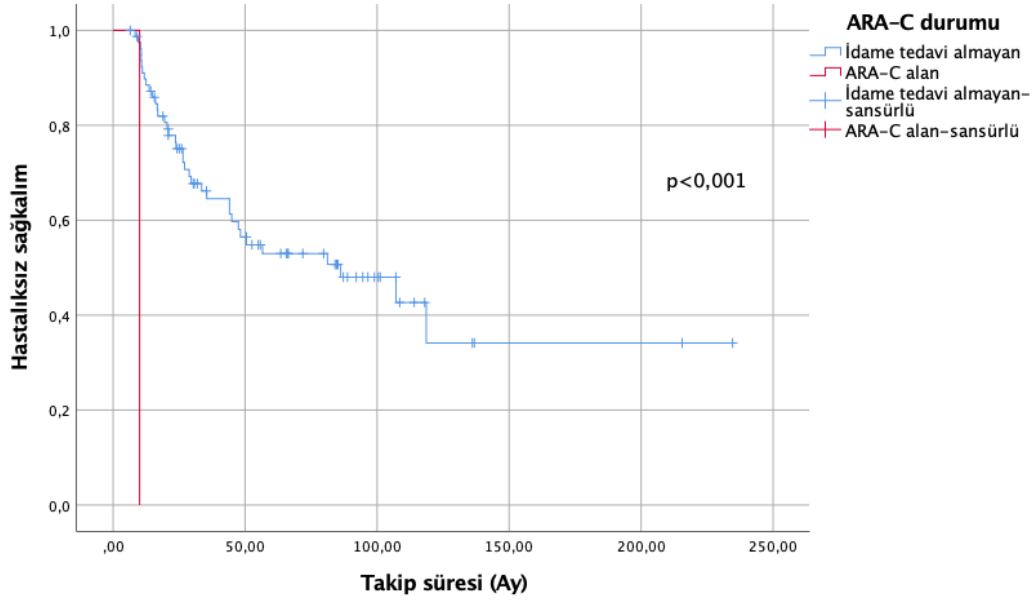
ARA-C idame tedavisi alan 9 hastanın 9'unda, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 83'ünde nüks olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $15,9 \pm 4,4$  ay (7,4-24,5) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $102,3 \pm 9,6$  ay (83,4-121,2) olarak tespit edildi. ARA-C tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $12,2 \pm 7,7$  ay (0-27,3) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $18,5 \pm 3,7$  ay (11,3-25,7) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $61,7 \pm 4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $44,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. ARA-C idame tedavi alan grupta 1. Yıl hastaliksız sağkalım oranı  $55,4 \pm 16,6$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $11,1 \pm 10,5$  olarak saptandı (Şekil 4.1.47).



**Şekil 4.1.48: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKN Yapılmayan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 93 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

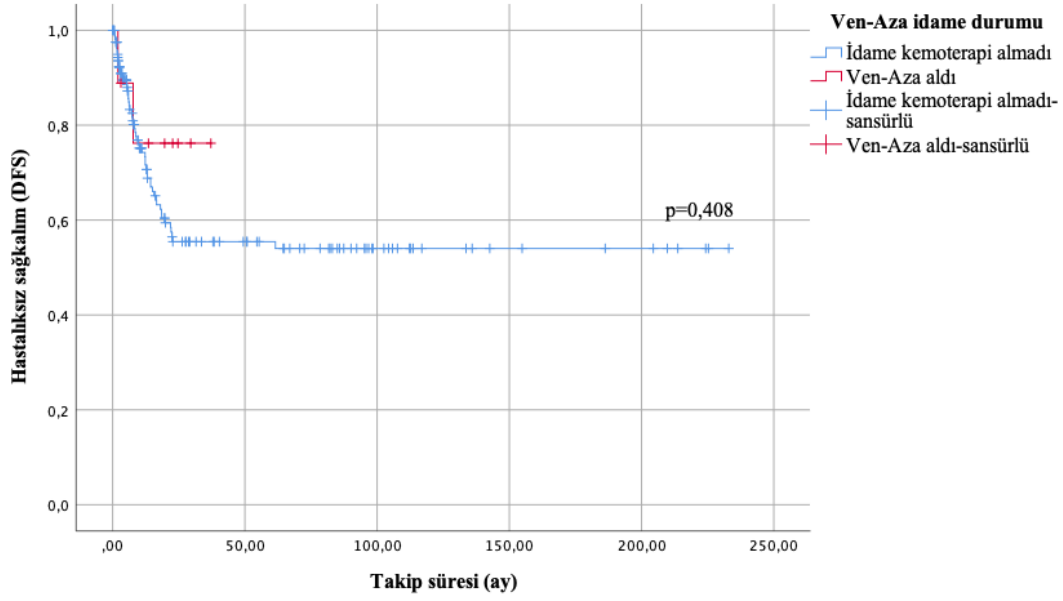
ARA-C idame tedavisi alan 8 hastanın 8'inde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 46'sında nüks olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $22,9 \pm 6,4$  ay (10,5-35,4 ) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $80,5 \pm 13,1$  ay (54,9-106,1) olarak tespit edildi. ARA-C tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $16,8 \pm 4,3$  ay (8,4-25,2) olarak belirlenirken, idame tedavisi almayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $12,8 \pm 6,2$  ay (0,7-25,0) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $52,8 \pm 6$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $37,0 \pm 6,1$  olarak saptandı. ARA-C idame tedavi alan grupta 1. Yıl hastaliksız sağkalım oranı  $62,5 \pm 17,1$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $25,0 \pm 15,3$  olarak saptandı (Şekil 4.1.48).



**Şekil 4.1.49: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKN Yapılan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: ARA-C İdame Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve sitarabin (ARA-C) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 81 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

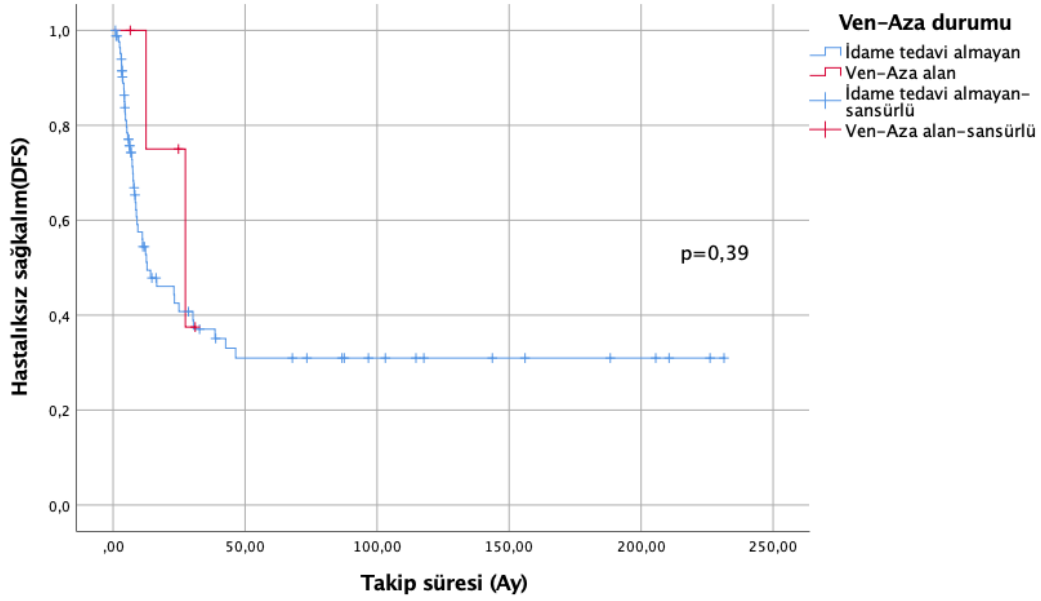
ARA-C idame tedavisi alan 1 hastanın 1'inde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 37'sinde nüks olayı gerçekleşti. ARA-C idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $10,1 \pm 0$  ay (10,1-10,1 ) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $112,6 \pm 14,8$  ay (83,6-141,5) olarak tespit edildi. ARA-C tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi hesaplanamazken, idame tedavisi almayan grupta ortalama hastaliksız sağkalım  $86,2 \pm 27,6$  ay (32,0-140,4) olarak saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $89,8 \pm 3,4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $64,5 \pm 5,7$  olarak saptandı. ARA-C idame tedavi alan grupta 1. Yıl hastaliksız sağkalım oranı %0 iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı %0 olarak saptandı (Şekil 4.1.49).



**Şekil 4.1.50: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve venetoklaks-azasitidin (Ven-AZA) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 174 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

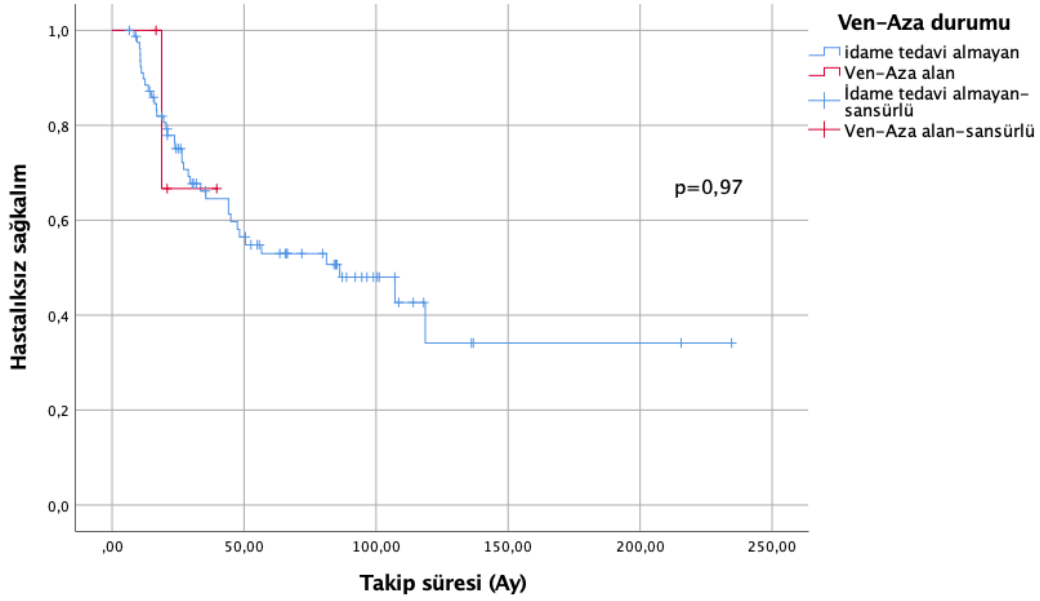
Ven-AZA idame tedavisi alan 9 hastanın 3'ünde, idame tedavisi almayan 165 hastanın ise 83'ünde nüks olayı gerçekleşti. Ven-AZA idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $26,3 \pm 4,9$  ay (16,8-35,9 ay arası) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $102,3 \pm 9,6$  ay (83,4-121,2) olarak tespit edildi. Herhangi bir idame tedavisi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $18,5 \pm 3,7$  ay (11,3-25,7), Venetoklaks-Azasitidin idame tedavisi alan grupta sansürlü olay sayısının %50'den fazla olması nedeniyle ortanca sağkalım süresi ölçülemedi. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $61,7 \pm 4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $44,9 \pm 4,2$  olarak saptandı. Venetoklaks-azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $76,2 \pm 14,8$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $50,8 \pm 23$  olarak saptandı (Şekil 4.1.50).



**Şekil 4.1.51: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılmayan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve venetoklaks-azasitidin (Ven-AZA) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 174 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

Ven-AZA idame tedavisi alan 5 hastanın 2'sinde, idame tedavisi almayan 85 hastanın ise 46'sında nüks olayı gerçekleşti. Ven-Aza idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $25,1 \pm 3,8$  ay (17,7-32,4 ay arası) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $80,5 \pm 13,1$  ay (54,9-106,1) olarak tespit edildi. Herhangi bir idame tedavisi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $12,8 \pm 6,2$  ay (0,7-25,0), Venetoklaks-Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortanca sağkalım süresi  $27,4 \pm 11,4$  ay (5,1-49,7) saptandı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%54,4 \pm 6$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%37,0 \pm 6,1$  olarak saptandı. Venetoklaks-azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%75,0 \pm 21,7$  iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $\%37,5 \pm 28$  olarak saptandı (Şekil 4.1.51).



**Şekil 4.1.52: APL Dışı AML Tanılı İndüksiyon Sonrası Remisyona Giren ve AHKHN Yapılan Hastaların Hastaliksız Sağkalım Analizi: Ven-Aza İdame Kemoterapisi Alan ve İdame Tedavi Almayan Grupların Karşılaştırılması**

APL dışı AML tanısı alan, indüksiyon sonrası remisyona giren ve venetoklaks-azasitidin (Ven-AZA) idame tedavisi alan ya da idame kemoterapisi almayan 84 hasta üzerinde hastaliksız sağkalım analizi yapıldı.

Ven-AZA idame tedavisi alan 4 hastanın 1'inde, idame tedavisi almayan 80 hastanın ise 37'sinde nüks olayı gerçekleşti. Ven-Aza idame tedavisi alan grupta ortalama hastaliksız sağkalım süresi  $32,7 \pm 5,7$  ay (21,6-43,8 ay arası) olarak tespit edilirken, idame tedavisi almayan grupta ise  $112,6 \pm 14,8$  ay (83,6-141,5) olarak tespit edildi. Herhangi bir idame tedavisi almayan grupta ortanca hastaliksız sağkalım süresi  $86,2 \pm 27,6$  ay (32,0-140,4), Venetoklaks-Azasitidin idame tedavisi alan grupta ortanca sağkalım %50'den fazla sansürlü veri olması nedeniyle hesaplanamadı. Herhangi bir idame tedavi almayan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $89,8 \pm 3,4$  iken, 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $64,5 \pm 5,7$  olarak saptandı. Venetoklaks-azasitidin idame tedavi alan grupta 1. yıl hastaliksız sağkalım oranı %100 iken 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı  $66,7 \pm 27,2$  olarak saptandı (Şekil 4.1.52).

## 4.2. Akut Promyelositer Lösemi

Çalışmanın başında bahsedildiği gibi APL'nin tedavi ve prognoz açısından diğer AML tiplerine göre ayrı bir antite olması nedeniyle ayrıca analiz edilmiştir.

1 Ocak 2003- 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bölümü'ne başvuran ve APL tanısı alıp, takip ve tedavisine burada devam eden 43 hasta saptandı. Hastaların 22'si (%51,2) kadındı. Tanı anında yaş ortalaması  $40,6 \pm 11,9$  (min 18, maks 67) olarak saptandı. 25 hastanın tanı sırasındaki VKİ'sine ulaşılabildi, ortalama VKİ değerleri  $26,3 \text{ kg/m}^2$  ( $22,-31,7$ ) olarak saptandı. 43 hastanın sigara ve alkol kullanım öyküsüne ulaşıldı. Bilgisine ulaşılabilenlerin %83,7'sinin sigara öyküsü yokken, %9,3'ü aktif içici, %7'si eski içiciydi.

ECOG skoruna ulaşılabilen 23 hastanın ortanca ECOG skoru 1 (0-1) olarak saptandı. Hastaların sık görülen komorbiditeleri incelendiğinde %14'ünde DM, %11,6'sında HT, %4,7'sinde KAH, %4,7'sinde romatolojik hastalık, %4,7'sinde psikiyatrik hastalık, %4,7'sinde peptik ülser tanısı mevcuttu. Hastaların 4'ü (%9,3) kemik iliği biyopsisi yapılmadan önce MDS dışında bilinen bir maligniteye sahipti.

**Tablo 4.2.1: APL Hastalarının Demografik Özellikleri ve Klinik Özellikleri**

Parametre, (n:43)	Sıklık
Yaş	40,6±11,9
Cinsiyet, Kadın	22 (%51,2)
VKİ, $\text{kg/m}^2$ (n:25)	26,3±2,9
ECOG PS, (n:23)	1(0-1)
0	9(%39)
1	9(%39)
2	3(%13)
3	1(%4,3)
4	1(%4,3)
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	
Aktif İçici	4(%9,3)
Eski İçici	3(%7)

<b>Komorbiditeler, n (%)</b>	
<b>DM</b>	6(%14)
<b>HT</b>	5(%11,6)
<b>Malignite</b>	4(%9,3)
<b>KAH</b>	2(%4,7)
<b>Romatolojik Hastalık</b>	2(%4,7)
<b>Psikiyatrik Hastalık</b>	2(%4,7)
<b>Peptik Ülser</b>	2(%4,7)
<b>KOAH</b>	0
<b>Kalp Yetmezliği</b>	0
<b>Aritmi</b>	0
<b>SVO</b>	0

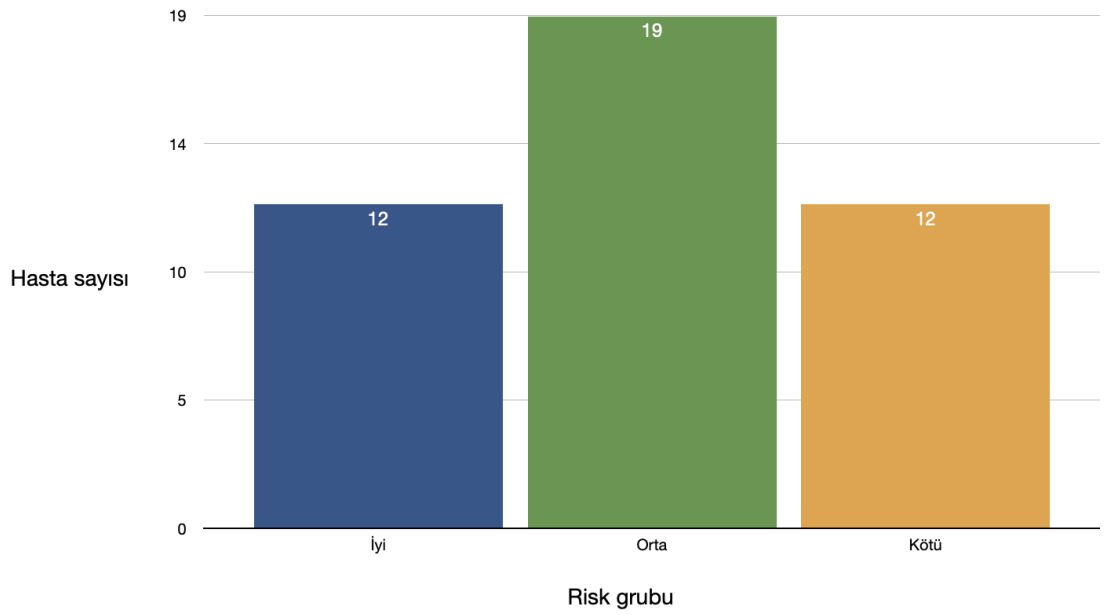
\*VKİ: Vücut Kütle İndeksi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale Performans Skoru, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay

Tablo 4.2.2’de APL hastalarının tanı anındaki laboratuvar sonuçları sunulmuştur.

**Tablo 4.2.2: APL Hastalarının Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları**

<b>Parametre</b>	<b>Bulgular</b>
<i>Hemoglobin, g/dl</i>	9,81±2,38 (6,0-14,4)
<i>Lökosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	1,9 (1,15-13,9)
<i>Nötrofil sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	0,6 (0,2-3,53)
<i>Monosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	0,2 (0,1-2,1)
<i>Lenfosit sayısı, x10<sup>3</sup> /mcl</i>	1 (0,5-1,6)
<i>Nötrofil-lenfosit oranı</i>	0,7 (0,25-2,2)
<i>Trombosit sayısı, x10<sup>3</sup> /ml</i>	29 (17,5-51,5)
<i>Ürik asit, mg/dl</i>	4,91±1,6 (1,87-9,38)
<i>LDH, U/l</i>	372 (309-490)
<i>Sodyum, mEq/L</i>	138±2,87
<i>Potasyum, mEq/L</i>	3,86±0,42
<i>Fosfor, mg/dL</i>	3,66±0,79
<i>Kreatinin, mg/dL</i>	0,81 (0,68-0,98)
<i>Total Bilirubin mg/dL</i>	0,76 (0,51-1,10)

APL tanılı hastaların moleküler genetik özellikleri incelendiğinde 43 hastadan 31'inin sonucuna erişilebildi. 29 (%93,5) hastanın t(15,17) pozitif sonuçlanırken 2 (%6,5) hastanın negatif olarak sonuçlandığı saptandı. 18 hastanın sitogenetik sonucuna ulaşılmış olup 10 hasta normal sitogenetiğe sahipken 8 hasta anormal sitogenetiğe sahipti.



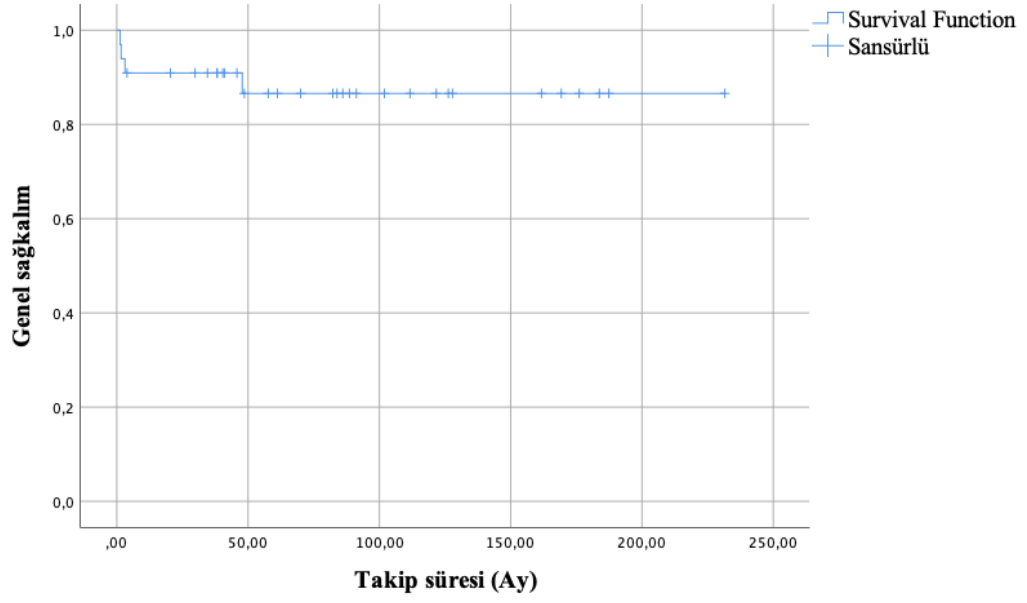
**Şekil 4.2.1: APL Hastalarının Risk Gruplarına Göre Dağılımı**

APL tanılı 43 hastadan 42'sinin indüksiyon kemoterapisi aldığı saptandı. İndüksiyon kemoterapisi almayan bir hastanın ise tanı aldıktan sonraki 1 hafta içinde hemorajik SVO nedeniyle eksitus olduğu saptandı. 42 hastanın 35'i (%83,3) idarubisin-ATRA, 6'sı (%14,2) idarubisin-ARA-C-ATRA alırken 1'inin (%2,3) ise ATO-ATRA indüksiyon tedavisi aldığı saptandı. APL hastalarının indüksiyon kemoterapisi sonrasındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.2.3'te özetlenilmiştir.

**Tablo 4.2.3 APL Hastalarının İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Laboratuvar Bulguları**

Parametre	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	9,09±1,42(min-maks 5,8-12,8)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	1.05 (0,6-1,75)
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,3(0,1-0,96)
Monosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0 (0-0,15)
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,4(0,2-0,6)
Nötrofil-lenfosit oranı	1(0,25-2,5)
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /ml	28,5 (17-55)
Ürik asit, mg/dl	3,45±1,74(min-maks 0,58-8,14)
LDH, U/l	270 (213-338)
Sodyum, mEq/L	136(134-138)
Potasyum, mEq/L	3,98±0,46(min-maks 3,11-5,02)
Fosfor, mg/dL	3,84 (3,45-4,31)
Kreatinin, mg/dL	0,61 (0,53-0,82)
Total Bilirubin mg/dL	0,85 (0,59-1,18)

APL tanılı hastaların indüksiyon kemoterapisi sonrasında yanıt değerlendirmesi yapıldı. 33 (%76,7) hastanın remisyona girdiği ,10 (%23,3) hastanın klinik durumu kötüleşmesi nedeniyle yanıt değerlendirme yapılamadığı saptandı. Klinik durum değerlendirmesi yapılamayan 10 hastanın 9 tanesi indüksiyon kemoterapisi aldıktan sonra ilk 30 gün içinde öldüğü saptandı.Remisyona girmiş olan 33 hastanın 30'una ATRA ve antrasiklin kombinasyonundan oluşan PETHEMA protokolüne uygun şekilde konsolidasyon kemoterapisi verildiği saptandı. Remisyona girmiş olan APL hastalarının 28'ine idame kemoterapisi verilmiş. İdame tedavi tedavi almayan 5 hasta incelendiğinde 3'ünün konsolidasyon almakta iken öldüğü saptandı.



**Şekil 4.2.2: APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi**

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın ortanca takip süresi 83,26 (1,28-231) ay olarak saptandı. 43 hastada 4 ölüm olayı gerçekleşti. Ortalama sağkalım süresi  $202,2 \pm 13,5$  (176,2-229,2) ay olarak saptandı. Sansürlü veri %50'den fazla olmasından kaynaklı ortanca sağkalım saptanamadı. 1. yıl sağkalım oranı  $\%91 \pm 5$  iken 3. yıl sağkalım oranı  $\%91 \pm 5$  olarak saptandı (Şekil 4.2.2).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi'nde son 10 yıl içerisinde takip edilen APL dışı AML olan 454 ve APL olan 43 hastanın özellikleri incelenmiştir.

APL dışı AML olan hastaların tanı anında yaş ortalaması  $54,1 \pm 16,5$  olarak saptandı. Bu bulgu hastanemizde yapılan farklı bir çalışmada da tanı yaşı  $53,6 \pm 16,1$  olarak bulunmuştur [116]. Ancak AML tanı yaşı, coğrafi koşullar ve bölgenin sosyoekonomik durumu ile yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde ortanca tanı yaşı genellikle 65-68 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu yaş aralığı 40-45 olarak tespit edilmektedir [117, 118]. Çalışmamızda hastaların daha genç yaşta olmasının sebepleri arasında merkezimizde kemik iliği nakli yapılabilmesi ve bu sebeple çevre illerden komorbiditesi az ve genç olan hastaların başvurusu olabilir. Ayrıca, ülkemizin gelişmekte olan ülkeler arasında olması bu duruma katkı sağlayan bir faktör olabilir. Remisyon sonrasında konsolidasyon kemoterapisi almış olan hastaların ortanca yaşı 47,6 olarak saptanmış olup genel AML popülasyonuna göre daha genç bir yaş popülasyonu olarak saptanmıştır. Konsolidasyon kemoterapisi alan AML hastalarının incelendiği çalışmalarda ise ortanca tanı yaşı 46 olarak saptanmış olup bizim çalışmamız ile uyumludur [119]. Remisyon sonrası AHKHN yapılmış olan hastaların ortanca yaşı 45 olup literatürdeki tek merkez çalışmalarına bakıldığında ortanca nakil yaşının 35-57 yaş aralığında değiştiği görülmüştür [120, 121].

ABD, İngiltere, Kanada, Danimarka, Avustralya ve Cezayir'de yapılan nüfus bazlı çalışmalar, erkeklerin yaşamları boyunca AML gelişme riskinin kadınlara göre 1.2-1.6 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir [23, 122]. Çalışmamızda, APL dışı AML tanısı alan hastaların %55,9'unun erkek olduğu ve erkeklerin kadınlara göre 1,2 kat daha yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler literatürle uyumludur.

268 hastanın tanı sırasındaki VKİ'sine ulaşılabilmiş ve ortanca VKİ değerleri  $25,7 \text{ kg/m}^2$  (23,1-28,4) olarak saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılında yayınladığı bulaşıcı olmayan hastalıklar durum raporunda ortalama VKİ, Türkiye için

27,8 kg/m<sup>2</sup> olarak sonuçlanmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde sonuçlanmıştır [123].

448 hastanın sigara ve alkol kullanım öyküsüne ulaşılabildi. Sigara kullanım bilgisine ulaşılabilenlerin %22'sinin aktif olarak sigara kullandığı, %12'sinin ise eski içici olduğu tespit edilmiştir. Türk toplumunda sigara içme oranı 2021 yılındaki toplum temelli çalışmalarda %28 düzeyindedir [124]. AML tanılı hasta grubunda sigara kullanım öyküsünün genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda görülmesi sigara kullanım öyküsünün AML gelişimi için bir risk faktörü olduğunu destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Hastaların sık görülen komorbiditeleri incelendiğinde %25,1'inde HT %15'inde DM, %11'inde KAH tespit edilmiştir. Konu ile ilişkili literatür taramasında HT en sık görülen komorbidite olup prevalansı %40 dolaylarında tespit edilmiştir [125]. Literatürde AML hastalarında DM prevalansı %20 dolaylarında tespit edilmiştir [126]. Bizim çalışmamızda, yaş ortalamasının literatürdeki AML hastalarına göre genç olmasının komorbidite oranlarının da düşük olmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Anemi, AML tanı aşamasında ve tedavi sonrasında hastaların önemli bir hospitalizasyon sebebidir. AML'de görülen anemi, hastalığın doğası gereği kemik iliğinin sağlıklı kırmızı kan hücreleri üretememesiyle yakından ilişkilidir. Kemik iliği lösemik hücrelerle dolduğunda, kırmızı kan hücrelerinin üretimi baskılanır ve bu durum, hastalarda belirgin bir anemiye yol açar. Aneminin düzeyi ve sıklığı, özellikle hastanın tanı anındaki yaşı, kemik iliği tutulum oranı ve AML'nin alt tipine göre değişiklik gösterebilir. Yaşlı AML hastalarında anemi genellikle daha belirgin olur çünkü yaş ilerledikçe hematopoietik sistemdeki fonksiyon bozuklukları artar ve kemik iliği rezervleri azalır. Bunun yanında, AML'nin kemik iliğini ne kadar etkilediği, yani kemik iliği tutulumu, anemi düzeyini belirleyen diğer önemli bir faktördür. Daha fazla kemik iliği tutulumu olan hastalarda kırmızı kan hücrelerinin üretimi daha fazla engelleneceği için anemi de daha ağır seyreder [127]. Çalışmamızda tanı anındaki ortalama hemoglobin düzeyi  $9,2 \pm 2,1$  gr/dl olarak sonuçlanmış olup literatürde de benzer düzeylerde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tanı almış olan hastalar Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflaması 4. Baskısına göre sınıflandırıldığında en sık görülen tanımlanan gruplara girmeyen AML (%57,7), ikinci sırada ise çoğul seri displazi ile seyreden AML (%24,4) olarak saptandı. Literatür taramasında gelişmekte olan ülkelerde yapılan tek merkezli AML çalışmalarında %53-56 oranında tanımlanan gruplara girmeyen AML sınıfında yer almakta olup bizim çalışmamıza benzer şekilde sonuçlandığı tespit edilmiştir [128]. Almanya ve İsviçre gibi gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda AML hastalarında en sık görülen grup tekrarlayan genetik anomalilere sahip hastalar olup ve AML vakalarının %60-70'ini oluşturmaktadır [129]. Gelişmekte olan ülkelerde sitogenetik tetkikler maliyet ve teknoloji eksikliği nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda tanımlanan gruplara girmeyen AML oranı daha yüksek saptanmış olabilir.

ELN 2022 risk sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede, 200 hastanın çoğunluğu (%69) orta risk grubunda yer alırken, en az sayıda hasta ise (%12,5) kötü risk grubunda saptanmıştır. Ancak tek merkezli kohort çalışmalarına bakıldığında en fazla sıklıkta kötü risk grubu saptanırken en az sıklıkta orta risk grubu saptanmaktadır [130]. Bu durumun nedeni, çalışmamıza dahil edilen 454 hastadan yalnızca 200'ünün sitogenetik ve moleküler genetik verilerine erişilebilmiş olması ve analizde yeni nesil dizileme (NGS) gibi yüksek hassasiyetli testlerin kullanılmamış olmasından kaynaklanabilir. NGS kullanılmaması, hastaların moleküler profillerini tam olarak belirleyemediğimiz için doğru risk sınıflaması ve tedavi planlamasını zorlaştırabilir.

Çalışmamızda Flt-3 pozitiflik oranı %16,2 olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında çalışmaların yapıldığı coğrafi konumlara ve sosyoekonomik yapılaraya göre Flt-3 pozitiflik oranı belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Almanya'da 207 hasta üzerinde yapılan çalışmada Flt-3 pozitifliği %30 olarak tespit edilmiştir [131]. Suudi Arabistan ve Pakistan'da yapılmış olan bir başka çalışmada ise Flt-3 pozitiflik oranı %18-19 olarak tespit edilmiştir [132, 133]. 19 Mayıs Üniversitesi'nde 2020 yılında yapılmış olan çalışmada ise %12,9 olarak saptanmıştır [134]. Bu durum Flt-3

pozitiflik oranının ülkelerin sosyoekonomik düzeyine, ırklara ve coğrafi koşullara göre değişiklik gösterebileceğini düşündürmüştür.

Günümüzde moleküler genetik kullanılarak sınıflandırma ile AML'de remisyon oranları %80'lere kadar yükselmesine rağmen nüks oranı halen %50 dolaylarında seyretmektedir [135, 136]. Bunun sebepleri incelendiğinde mikroskobik olarak remisyon değerlendirildiğinde kemik iliğinde  $10^{10}$ - $10^{12}$  gibi bir lösemik hücrenin halen kemik iliğinde sebat ettiği saptanmıştır [137]. Bu durum kemik iliğindeki lösemik hücrelerin mikroskopi dışında daha hassas ve standardize edilebilecek yöntemler ile tespit edilme ihtiyacını oluşturmuştur. Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD), kemoterapi sonrası herhangi bir klinik bulgu olmadan halen var olan lösemik hücrelerin modern teknoloji yöntemleri ile kantitatif şekilde tespit edilmesidir. Farklı sensitivitelere sahip olan yöntemler mevcut olup bu yöntemler çok parametrelili akım sitometrisi (MFC), yeni nesil dizileme (NGS), dijital damlacık PCR (ddPCR) ters kripsiyon kantitatif PCR (RT-qPCR) olarak örneklendirilebilir [138]. İspanya'da 53 AML hastasında morfolojik remisyonun yanı sıra MRD ile yanıt değerlendirme yapılmış ve MRD varlığının genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır [139]. İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise benzer şekilde MRD varlığı genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır [140]. MRD'nin önemini ifade eden çalışmaların üzerine 2018 yılında ELN bir uzlaşma raporu yayınladı ve tedavi yanıt değerlendirmesinde MRD'nin kriter olarak kullanılmasını önerdi [2, 141]. Ancak bizim hastanemizde MRD çalışılmamaktadır. Bu nedenle bazı hastalara dış laboratuvarlarda MRD bakılmıştır. Ancak üniversitemiz bilgi işletim sisteminden MRD sonuçlarına erişilememiştir.

İndüksiyon kemoterapisi sonrasında hastaların %57,5'inin remisyona girdiği saptandı. Literatür tarandığında ise remisyon oranları %48 ile %55 arasında değişmektedir [142, 143]. Çalışmamızda, literatüre göre daha yüksek remisyon oranı elde edilmesinin nedenlerini incelediğimizde, bunun birkaç faktöre bağlı olabileceği düşünülebilir. Gelişmiş ülkelere kıyasla daha genç bir AML popülasyonuna sahip olmamız ve gelişmekte olan ülkelere göre ise 3. basamak bir sağlık merkezi olarak

uygun tanı, tedavi ve takip süreçlerini daha hızlı ve etkin bir şekilde yürütebilmemiz bu sonuçların altında yatan başlıca sebepler olarak değerlendirilebilir.

AML tanısından indüksiyon tedavisinin başlangıcına kadar geçen ortalama süre 5 gün olarak saptanmış olup hastanemizde yapılmış olan bir diğer çalışmada da 4 gün olarak bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edilmiştir [116].

431 AML hastasına indüksiyon rejimi uygulanmış olup bu hastaların 83'ü (%19,2) indüksiyon rejimi sonrasında ilk 30 gün içinde ölmüştür. Ölüm sebepleri incelendiğinde, en başlıca nedenin sepsis olduğu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında ilk 30 gün içindeki ölüm oranı tanı anındaki yaş, komorbidite, indüksiyon kemoterapisinin tipi ve dozu, risk grubu ve sitogenetik özelliklerine göre çok büyük değişiklikler göstermekte olup %15 ile %25 arasında seyretmektedir [144, 145].

AML insidansı düşük olmasına rağmen yüksek morbidite oranına sahip bir hastalıktır. Çalışmamızda dahil edilen 454 hastanın genel sağkalım analizine bakıldığında ortalama sağkalım süresi 13,7 ay olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde ortalama sağ kalım süresi 8,7 ile 12 ay arasındadır [146, 147]. Bizim çalışmamızda daha uzun genel sağkalım elde edilme sebebi genç hasta popülasyonu ve AHKHN yapılabilen 3. basamak bir sağlık kuruluşu olmasından kaynaklanıyor olabilir.

454 hastanın 111'i idame tedavi alırken, 353'ünün herhangi bir idame tedavi almadığı saptanmıştır. Bu iki grubun sağkalım analizi sonucunda idame tedavi alan grupta ortalama sağkalım 38,6 ay iken herhangi bir idame tedavi almayan grupta 8,3 ay olarak sonuçlandı ( $p<0,001$ ). İdame tedavisi almayan grubun tedavi almama nedenlerini daha iyi anlamak için ek analizler yapıldı. Bu analizler, idame tedavi verilmeme sebebinin hastanın yaşı, komorbiditeleri veya klinik durumunun uygun olmaması gibi sebeplerden mi yoksa hekim kararıyla mı verilmediğini ayırt etmeye yönelik olarak yapıldı.

Remisyona giren hastaların idame durumuna göre yapılan genel sağkalım analizlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,44$ ). AHKHN, AML tedavisinde genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı artırdığı kanıtlanmış bir tedavi olup, kliniğimizde AHKHN yapılmış hastalara çok düşük oranda idame tedavisi verildiğini saptadık. Bu durumun idame tedavi alan ve almayan hastalar arasındaki genel sağkalım analizini etkileyebileceği düşünülerek remisyona giren hastalardan AHKHN yapılan hastalar dışlanarak ek analizler yapıldı. Analizlerde idame tedavi alan hastaların ortalama sağkalımı 31,7 ay iken almayan grubun ortalama sağkalım süresi 16,5 ay olarak saptandı ( $p=0,09$ ). Sonrasında idame tiplerine göre analizler yapılmış olup, TAD idame alan ile herhangi bir idame tedavi almayan grup karşılaştırıldığında TAD idame alan grubun ortalama sağkalım süresinin herhangi bir idame almayan gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p=0,043$ ). Remisyona girmiş olan ve AHKHN yapılmamış olan hastalardan TAD idame alan ve almayan grup arasında hastalıksız sağkalım açısından incelendiğinde idame tedavi alan grubun daha uzun bir hastalıksız sağkalım süresi sahip olduğu saptandı ( $p=0,009$ ). Almanya’da yapılan bir çalışmada ise TAD (thioguanin, Ara-C ve daunorubisin) indüksiyonu ve bir TAD konsolidasyon tedavisi sonrasında tam remisyona (CR1) ulaşan 15 ila 78 yaşları arasındaki 145 hastada idame tedavinin etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır: Bir gruba, üç yıl boyunca her ay dönüşümlü olarak Ara-C-daunorubisin (DNR), Ara-C-thioguanin ve Ara-C-siklofosfamid içeren idame tedavisi uygulanmış; diğer grup ise sadece gözlem altında tutulmuştur. İki buçuk yıl sonra, idame tedavi alan grupta hastalıksız sağkalım (DFS) oranı %30 olarak hesaplanırken, tedavi almayan grupta bu oran %17 olarak kaydedilmiştir. Ancak çalışmada genel sağkalım ile ilgili veriler rapor edilmemiştir [148, 149].

Düşük doz ciltaltı Ara-C idame tedavisi alan ve almayan hastalar incelendiğinde ortalama sağkalım süresi düşük doz Ara-C alan hasta grubunda belirgin şekilde düşük saptandı ( $p=0,013$ ). Düşük doz ciltaltı Ara-C idame tedavisi alan grup herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre daha kısa hastalıksız sağkalım olduğu saptandı. ( $p=0,041$ ). Hollanda’da yapılan çalışmada indüksiyon tedavisi ve bir konsolidasyon aşaması sonrasında tam remisyon (CR1) elde eden 147 hasta çalışmaya dahil edilmiştir olup idame ciltaltı Ara-C tedavisi değerlendirilmiştir.

Bu hastalar iki gruba ayrılmış; bir gruptaki hastalara, 6 haftada bir, 12 gün boyunca her 12 saatte bir 10 mg/m<sup>2</sup> düşük doz sitarabin (LD-Ara-C) tedavisi uygulanarak toplamda sekiz kür tedavi verilmiş (74 hasta), diğer grup ise destek tedavi ile takip edilmiştir (73 hasta). Üç yıl sonunda idame tedavi almayan grupta DFS oranı %7 olarak hesaplanırken, LD-Ara-C tedavisi alan grupta bu oran %20 olarak bulunmuştur. Beş yıl sonunda ise DFS oranları, destek tedavi ile takip edilen grupta %7 ve LD-Ara-C alan grupta %13 olarak belirlenmiştir (p= 0.006). Ancak, beş yıllık genel sağkalım oranları iki grup arasında önemli bir farklılık göstermemiştir [150]. Bizim çalışmamızın literatürden farklı olarak ARA-C idame tedavisinin kliniğimizde daha kırılğan hastalara uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ven-Aza idame tedavisi alan ve almayan hastalar incelendiğinde hem genel sağkalım hem de hastalısız sağkalım açısından anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla p=0,41 ve p=0,408). Literatür tarandığında Venetoklaksın hipometilasyon ajanları ile birlikte kullanımını araştıran birçok çalışma yapılmakta olup henüz çalışmalar sonlanmamıştır. Bu çalışmalara 2020 yılında başlayan bir Faz 2 çalışması örnek verilebilir. Bu çalışma, AHKHN sonrasında venetoklaks ve azasitidin idame tedavisi ile yüksek riskli lösemi hastalarında nüksün önlenip önlenemeyeceğini tedavinin yan etkilerini, genel sağkalım süresini gibi komplikasyonları incelemeyi amaçlamaktadır [151]. Bir diğer çalışma ise, VIALE-T adını taşıyan ve AHKHN sonrasında venetoklaks ve azasitidin kombinasyonunun idame tedavisi olarak uygulanmasının, AML hastalarında destek tedaviye kıyasla genel sağkalımı iyileştirme etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır [152].

Azasitidin idame tedavisi alan genel sağkalım ve hastalısız sağkalım idame tedavi alamayan gruba göre daha kısa sonuçlanmış olmasına rağmen istatistiki açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (sırasıyla p= 0,08 ve p=0,092). Bu durum ciltaltı ARA-C'de olduğu gibi kliniğimizde azasitidin remisyon tedavisinin daha kırılğan olan hasta grubuna verilmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Büyük çaplı bir faz 2 çalışmada (CALGB/Alliance) MDS/AML hastalarında nakil sonrası subkutan azasitidin idame tedavisi değerlendirilmiştir, ancak hastaların yalnızca %65'i tedaviye başlayabilmiş ve bu hastaların %41'i tüm 6 tedavi döngüsünü

tamamlayabilmiştir, bu da uygulamanın zorluğuna işaret etmektedir [153]. Yüksek riskli MDS/AML hastalarında yapılan başka bir faz 3 çalışmada, azasitidin idame tedavisinin nüksüz sağkalım veya genel sağkalım açısından önemli bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir; ayrıca bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğu çeşitli nedenlerle 12 tedavi döngüsünü tamamlayamamıştır [154]

Tedaviler üstünlükleri açısından kıyaslanırken etkinlik, güvenlik, maliyet, yaşam kalitesi üzerine etkisi olmak üzere 4 başlık altında değerlendirilmektedir.

Bizim çalışmamızda TAD idame diğer idame tedaviler ile kıyaslanıldığında hem genel sağkalım süresini hem de hastaliksız sağkalım süresini belirgin şekilde artırdığı saptanmıştır. Bu durum TAD idame tedavisi hem idame tedavisiz izleme göre hem de diğer idame tedavilere göre etkinliğinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Güvenlik açısından incelendiğinde idame tedavi grupları arasında nötropeni, mukozit, nörotoksisite, hiperürisemi, hiperkalemi, akut böbrek hasarı, KCFT bozukluğu, yeni komorbidite gelişimi (Tip 2 DM, KAH, HT, malignite gelişimi, SVO, aritmi, KBH) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Maliyet açısından değerlendirildiğinde ise venetoklaks ve sorafenib gibi yeni nesil hedefe yönelik ajanların maliyeti TAD idame protokolüne göre belirgin şekilde daha pahalı tedavilerdir. Sosyoekonomik olarak gelişmemiş ülkelerin sağlık sisteminde ekonomik yük oluşturmakta oluşturmaktadır.

Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde ise TAD idame tedavilerin diğer tedavilere kadar daha uzun süre kullanılabilmesi ve hastaların daha az süre ve sıklıkta hospitalize edilmesi açısından diğer tedavilere üstün olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastanın yaşam kalitesini değerlendirilen ölçeklerin kullanılmamasından ötürü kesin yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızın geriye dönük dizaynı nedeniyle dahil edilen hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bilgi işletim sistemi üzerinden taranarak laboratuvar, patoloji, anamnez ve görüntüleme tetkikleri incelenmiştir. Çalışmamız 2003 yılından 2024 yılına kadar olan AML hastalarını kapsamakta olup 2014 yılında hastanenin bilgi işletim sistemi değiştirilmiş ve bazı veriler yeni geçilen sisteme tam olarak aktarılamamıştır. Bu nedenle bazı

hastaların verilere tam olarak erişilememiştir. Bazı dönemlerde moleküler tetkikler sitogenetik tetkikleri üniversite hastane bünyesinde çalışılırken bazı dönemlerde dış laboratuvarlarda çalışılmıştır. Dış laboratuvarlarda çalışılmış olan verilerin üniversite bilgi işletim sistemine aktarılmasında sorun olmasından ötürü bazı hastaların hem gruplandırılması hem de risk sınıflaması tam olarak yapılamamıştır. Diğer bir kısıtlılık hastanemizde MRD bakılamamasıdır. MRD, yeni tedavi yanıt kriterlerinden biri olup remisyon sonrası takipte çok önemli yere sahiptir. Ayrıca idame tedavi grupları arasında hasta sayısı heterojen olarak sonuçlanmış olup sorafenib alan 5 hasta tespit edilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubu çalışmadan dışlanarak analiz yapılmıştır. Venetoklaks-Azasitidin kemoterapisi hastanemizde 2020 yılı sonrasında kullanmaya başlanmış olup kısa bir takip süresine sahip olmasından ötürü diğer gruptaki gibi genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri tam anlamıyla değerlendirilememiş olabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki AML hasta popülasyonu gelişmiş olan ülkelere göre daha genç ve daha az komorbidite prevalansına sahip popülasyon olup ortanca sağkalım daha uzun olarak bulunmuştur.
2. Remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi alan hasta grubunun konsolidasyon tedavisi almayan hasta grubuna göre yaş ortalaması daha genç ve komorbidite oranı daha düşük olarak bulunmuştur.
3. Son 20 yılda, kliniğimizde takip edilen AML hastalarının indüksiyon kemoterapisi sonrasında remisyon oranı %57 olarak saptanmıştır. Ülkemizde en erken dönemde sensitif ve spesifik yöntemler ile sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerinin AML hastalarında uygulanması gerekmektedir.
4. Remisyona girmiş olan ve izleminde AHKHN yapılmış olan hastaların ortanca yaşı 45 olarak bulunmuştur. Kliniğimizde gelişmiş ülkere göre daha ileri yaş grubundaki AML hastalarına nakil yapılabildiğine işaret etmektedir.
5. Remisyon sonrasında idame tedavi alan hasta grubu idame tedavi almayan hasta grubuna göre yaşı daha ileri bir popülasyondan oluşmaktadır. Bu durum ileri yaş, remisyonla girmiş ve AHKHN yapılmaya uygun olmayan hastalara daha fazla sıklıkta idame tedavi verildiğine işaret edebilir.
6. TAD idame ve ARA-C idame tedavilerini alan hasta grubu Azasitidin ve Ven-Aza idame tedavisi alan gruba göre daha genç popülasyondan oluşmaktadır.
7. Remisyona girmiş hastalar, AHKHN durumlarına bakılmaksızın değerlendirildiğinde, idame tedavi alan grup ile almayan grup arasında DFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
8. Remisyona giren ancak AHKHN yapılamamış olan hastalar arasında idame tedavi alan hasta grubunun ortalama genel sağkalım süresi ve 1. yıl ile 3.yıl genel sağkalım oranları idame tedavi almayan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,09$ ). Bu nedenle remisyonla girmiş olan ancak herhangi bir sebep nedeniyle AHKHN yapılamamış olan hastalarda idame kemoterapi verilmesini önermekteyiz.
9. Remisyona giren ancak AHKHN yapılmış olan hastalar arasında idame tedavi alan hasta grubunun idame tedavi almayan hasta grubuna göre ortalama genel sağkalım

- süresi ve 1. yıl ile 3.yıl genel sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. ( $p=0,42$ ).
10. Remisyona giren ancak AHKHN yapılamamış olan hastalar arasında TAD idame protokolü alan grup herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre daha uzun genel sağkalım ve 1.yıl ile 3. yıl genel sağkalım oranlarına sahiptir ( $p=0,006$ ).
  11. Remisyona giren ancak AHKHN yapılmamış hastalar arasında, Venetoklaks-Azasitidin, Azasitidin ve düşük doz ARA-C idame protokollerini alan gruplar, herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre 1. yıl ve 3. Yıl genel sağkalım oranları ile genel sağkalım süresi açısından karşılaştırılmış olup, anlamlı bir fark saptanamamıştır (sırasıyla p değerleri: 0,24; 0,26; 0,41).
  12. Remisyona giren ancak AHKHN yapılmamış olan idame tedavi alan hasta grubun idame tedavi almayan grubuna göre ortanca hastaliksız sağkalım süresi ve 1. yıl hastaliksız sağkalım oranları daha yüksek iken ortalama hastaliksız sağkalım süresi ve 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı benzer saptanmıştır. Ancak gruplararası istatistiki açıdan anlamlı farklılık saptanamamıştır. ( $p=0,10$ ).
  13. Remisyona giren ancak AHKHN yapılamamış olan hastalar arasında TAD idame tedavi alan grup herhangi bir idame tedavi almayan gruba göre daha uzun hastaliksız sağkalım süresi, 1. yıl ve 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı elde edilmiştir( $p=0,009$ ).
  14. Remisyona giren ancak AHKHN yapılamamış hastalar arasında, Venetoklaks-Azasitidin, Azasitidin ve düşük doz ARA-C idame protokollerini alan gruplar, herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre 1. yıl ve 3. yıl hastaliksız sağkalım oranları ile hastaliksız sağkalım açısından karşılaştırılmış olup, anlamlı bir fark saptanamamıştır (sırasıyla p değerleri: 0,39; 0,21; 0,42).
  15. Remisyona giren ancak AHKHN yapılmış olan hastalar arasında idame tedavi alan hasta grup ile idame tedavi almayan grup arasında ortalama hastaliksız sağkalım süresi ve 1. yıl ile 3.yıl hastaliksız sağkalım oranları anlamlı farklılık saptanamamıştır. ( $p=0,90$ ).
  16. Remisyona giren, AHKHN yapılmış olan hastalar arasında TAD idame tedavisi alan grup herhangi bir idame tedavi almayan grup ile hastaliksız sağkalım süresi, 1. yıl ve 3. yıl hastaliksız sağkalım oranı açısından karşılaştırılmış olup anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0,97$ ).

17. Remisyona giren, AHKHN yapılmış hastalar arasında, Venetoklaks-Azasitidin ve Azasitidin idame protokollerini alan gruplar, herhangi bir idame tedavi almayan hasta grubuna göre 1. yıl ve 3. yıl hastalıksız sağkalım oranları ile hastalıksız sağkalım süresi açısından karşılaştırılmış olup, anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p değerleri: 0,97; 0,68;). 17. Remisyona giren, AHKHN yapılmış hastalar içinde bir hasta düşük doz ARA-C tedavisi aldığı saptandı.
18. Azasitidin, düşük doz ciltaltı ARA-C, Venetoklaks-Azasitidin ve TAD idame protokolleri yan etki gelişim sıklığı (kanama, enfeksiyon, mukozit, malignite gelişimi, komorbidite gelişimi...) açısından birbirleriyle kıyaslanıldığında tedavi protokolleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.
19. Remisyona giren hasta grubunda uygulanan TAD idame, azasitidin, düşük doz ARA-C ve Venetoklaks-Azasitidin idame tedavi protokolleri birbiri arasında ortalama genel sağkalım süresi, 1. yıl ve 3. yıl sağkalım oranları açısından kıyaslandığında, TAD idame tedavi protokolünü alan hastalarda daha uzun bir genel sağkalım süresi ve daha yüksek 1. yıl ve 3. yıl genel sağkalım oranları saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
20. Remisyona giren hasta grubunda uygulanan TAD idame, azasitidin, düşük doz ARA-C ve Venetoklaks-Azasitidin idame tedavi protokolleri birbiri arasında ortalama hastalıksız sağkalım süresi, 1. yıl ve 3. yıl hastalıksız sağkalım oranları açısından kıyaslandığında, TAD idame tedavi protokolünü alan hastalarda daha uzun bir hastalıksız sağkalım süresi ve daha yüksek 1. yıl ve 3. yıl hastalıksız sağkalım oranları saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).
21. Günümüzde moleküler genetik tetkiklerin gelişmesi ile hedefe yönelik ajanlar kullanıma girmiş olmasına rağmen ülkelerin sosyoekonomik durumlarına göre erişim ve kullanım durumu değişebilmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre TAD idame genel sağkalımı artıran maliyet etkin bir tedavidir.
22. TAD idame protokolü azasitidin, venetoklaks-azasitidin, düşük doz cilt altı ARA-C tedavilerine etkinlik, güvenilirlik, maliyet açısından daha üstün bulunmuştur.
23. Remisyona giren ve AHKHN yapılamayan hastalara TAD protokolü ile idame verilmesini önermekteyiz.

## KAYNAKÇA

1. DiNardo, C.D., et al., *Acute myeloid leukaemia*. Lancet, 2023. **401**(10393): p. 2073-2086.
2. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.
3. Röllig, C., et al., *Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system*. J Clin Oncol, 2011. **29**(20): p. 2758-65.
4. Koreth, J., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials*. Jama, 2009. **301**(22): p. 2349-61.
5. Büchner, T., et al., *Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy necessary?* Int J Hematol, 2000. **72**(3): p. 285-9.
6. Senapati, J., T.M. Kadia, and F. Ravandi, *Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: advances and controversies*. Haematologica, 2023. **108**(9): p. 2289-2304.
7. Pasvolsky, O., et al., *Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis*. Acta Oncol, 2021. **60**(10): p. 1335-1341.
8. Crossnohere, N.L., et al., *Side effects from acute myeloid leukemia treatment: results from a national survey*. Curr Med Res Opin, 2019. **35**(11): p. 1965-1970.
9. Piller, G.J., *Leukaemia—a brief historical review from ancient times to 1950*. British journal of haematology, 2001. **112**(2): p. 282-292.
10. Parapia, L.A., *Trepanning or trephines: a history of bone marrow biopsy*. British journal of haematology, 2007. **139**(1): p. 14-19.
11. Beutler, E., *The treatment of acute leukemia: past, present, and future*. Leukemia, 2001. **15**(4): p. 658-661.

12. Yates, J.W., et al., *Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia*. *Cancer Chemother Rep*, 1973. **57**(4): p. 485-8.
13. Wang, J., et al., *Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin+ cytarabine with daunorubicin+ cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia*. *PLoS One*, 2013. **8**(4): p. e60699.
14. Mayer, R.J., et al., *Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 1994. **331**(14): p. 896-903.
15. Thomas, E.D., et al., *Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission*. *New England Journal of Medicine*, 1979. **301**(11): p. 597-599.
16. Koreth, J., et al., *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials*. *Jama*, 2009. **301**(22): p. 2349-2361.
17. De Lima, M., et al., *Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 1997. **90**(12): p. 4719-4724.
18. Lancet, J.E., et al., *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(26): p. 2684-2692.
19. Buchner, T. and D. Urbanitz, *Hiddemann Wet al.(1985) Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): Two multicenter studies of the German AML cooperative group*. *J Clin Oncol*. **3**: p. 1583.
20. Lo-Coco, F. and L. Cicconi, *History of acute promyelocytic leukemia: a tale of endless revolution*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011. **3**(1): p. e2011067.
21. *SEER Kanser İstatistikleri İncelemesi (CSR) 1975-2016 Access Date : June 2024.* Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html).

22. Shallis, R.M., et al., *Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges*. Blood Rev, 2019. **36**: p. 70-87.
23. Smith, A., et al., *Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network*. British journal of cancer, 2011. **105**(11): p. 1684-1692.
24. Bekadja, M.A., et al., *A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in Algeria: report on behalf of the Algerian Acute Leukemia Study Group*. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2011. **4**(4): p. 161-6.
25. Philip, C., et al., *Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India*. Br J Haematol, 2015. **170**(1): p. 110-7.
26. Deschler, B. and M. Lubbert, *Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology*. Cancer, 2006. **107**(9): p. 2099-107.
27. **SEER Kanser İstatistikleri İncelemesi (CSR) 1975-2016 Access Date June 2024.**
28. *Retrospective evaluation of the epidemiological and overall survival characteristics of adult acute leukemia cases registered in the database of Ege University hospital*
29. Bray, F., et al., *Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration*. Int J Cancer, 2015. **137**(9): p. 2060-71.
30. **T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**  
*Kanser Dairesi Başkanlığı Kanseri İstatistikleri*. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>.
31. Tallman, M.S. and J.K. Altman, *Curative strategies in acute promyelocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 391-9.
32. Douer, D., *The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia*. Best Pract Res Clin Haematol, 2003. **16**(3): p. 357-67.

33. Atsdr, U., *Agency for toxic substances and disease registry. Case Studies in environmental medicine.* <http://www.atsdr.cdc.gov/HEC/CSEM/csem.html>, 1997.
34. *Lösemi ve Lenfoma Derneği (LLS) Akut Miyeloid Lösemi (AML)* Access Date : June 2024. Available from: <https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia>
35. *Amerikan Kanser Derneği Akut Miyeloid Lösemi (AML) İçin Risk Faktörleri* Access Date June 2024. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
36. Poynter, J.N., et al., *Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study.* Int J Cancer, 2017. **140**(1): p. 23-33.
37. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.* Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
38. Khoury, J.D., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1703-1719.
39. Lindsley, R.C., et al., *Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations.* Blood, 2015. **125**(9): p. 1367-76.
40. Gao, Y., et al., *Distinct Mutation Landscapes Between Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes and De Novo Acute Myeloid Leukemia.* Am J Clin Pathol, 2022. **157**(5): p. 691-700.
41. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.* Br J Haematol, 1976. **33**(4): p. 451-8.
42. Bennett, J.M., et al., *Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group.* Ann Intern Med, 1985. **103**(3): p. 460-2.
43. Wood, B., *Multicolor immunophenotyping: human immune system hematopoiesis.* Methods Cell Biol, 2004. **75**: p. 559-76.

44. Borowitz, M.J., et al., *Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometric analysis. Use of CD45 and right-angle light scatter to gate on leukemic blasts in three-color analysis.* Am J Clin Pathol, 1993. **100**(5): p. 534-40.
45. Shah, A., et al., *Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study.* Br J Haematol, 2013. **162**(4): p. 509-16.
46. Kantarjian, H., et al., *Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome.* Cancer, 2006. **106**(5): p. 1090-8.
47. Walter, R.B., et al., *Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment.* J Clin Oncol, 2011. **29**(33): p. 4417-23.
48. Larson, R.A., *Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?* Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(1): p. 29-37.
49. Mrózek, K., K. Heinonen, and C.D. Bloomfield, *Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia.* Best Practice & Research Clinical Haematology, 2001. **14**(1): p. 19-47.
50. Schoch, C. and T. Haferlach, *Cytogenetics in acute myeloid leukemia.* Current oncology reports, 2002. **4**(5): p. 390-397.
51. Grimwade, D., *Impact of cytogenetics on clinical outcome in AML.* Acute myelogenous leukemia, 2007: p. 177-192.
52. Grimwade, D., et al., *Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(3): p. 354-365.
53. Saultz, J.N. and R. Garzon, *Acute myeloid leukemia: a concise review.* Journal of clinical medicine, 2016. **5**(3): p. 33.
54. Lachowiez, C.A., et al., *Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia.* Blood Adv, 2023. **7**(9): p. 1899-1909.

55. Bystrom, R. and M.J. Levis, *An Update on FLT3 in Acute Myeloid Leukemia: Pathophysiology and Therapeutic Landscape*. *Curr Oncol Rep*, 2023. **25**(4): p. 369-378.
56. Esteve, J., et al., *Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention*. *Leukemia*, 2007. **21**(3): p. 446-52.
57. Khwaja, A., et al., *Acute myeloid leukaemia*. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016. **2**(1): p. 16010.
58. Byrd, J.C., et al., *Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(7): p. 1800-16.
59. Kantarjian, H., *Acute myeloid leukemia--major progress over four decades and glimpses into the future*. *Am J Hematol*, 2016. **91**(1): p. 131-45.
60. Kadia, T.M., et al., *Toward Individualized Therapy in Acute Myeloid Leukemia: A Contemporary Review*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(6): p. 820-8.
61. Löwenberg, B., et al., *High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(13): p. 1235-48.
62. Fernandez, H.F., et al., *Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(13): p. 1249-59.
63. Petersdorf, S.H., et al., *A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia*. *Blood*, 2013. **121**(24): p. 4854-60.
64. Patel, J.P., et al., *Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(12): p. 1079-89.
65. Short, N.J., et al., *Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges*. *Cancer discovery*, 2020. **10**(4): p. 506-525.
66. Kantarjian, H.M., et al., *Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(21): p. 2670-7.

67. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*. Blood, 2022. **140**(12): p. 1345-1377.
68. FREI III, E., et al., *A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia*. Blood, 1958. **13**(12): p. 1126-1148.
69. Wiernik, P.H. and A.A. Serpick, *A randomized clinical trial of daunorubicin and a combination of prednisone, vincristine, 6-mercaptopurine, and methotrexate in adult acute nonlymphocytic leukemia*. Cancer research, 1972. **32**(10): p. 2023-2026.
70. Rai, K.R., et al., *Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B*. 1981.
71. Yates, J., et al., *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study*. 1982.
72. Meyers, J., et al., *Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs*. Applied health economics and health policy, 2013. **11**: p. 275-286.
73. Oran, B. and D.J. Weisdorf, *Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study*. Haematologica, 2012. **97**(12): p. 1916.
74. Klepin, H.D., A.V. Rao, and T.S. Pardee, *Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2541-52.
75. Juliusson, G., *Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment*. Blood, 2011. **117**(12): p. 3473-4.
76. Juliusson, G., *Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011. **11 Suppl 1**: p. S54-9.
77. Heuser, M., et al., *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2020. **31**(6): p. 697-712.

78. Levy, M.H., et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2009. **7**(4): p. 436-473.
79. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*. Blood, 2022. **140**(12): p. 1345-1377.
80. Medeiros, B., et al., *Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies*. Leukemia, 2017. **31**(2): p. 272-281.
81. Schlenk, R.F., et al., *Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(18): p. 1909-1918.
82. Chou, W.-C., et al., *Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(14): p. 2749-2754.
83. *A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Induction (Daunorubicin/Cytarabine) and Consolidation (High-Dose Cytarabine) Chemotherapy + Midostaurin (PKC412) (IND #101261) or Placebo in Newly Diagnosed Patients < 60 Years of Age With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)*, I. National Cancer and P. Novartis, Editors. 2008.
84. Cherry, E.M., et al., *Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia*. Blood Adv, 2021. **5**(24): p. 5565-5573.
85. Sanz, M.A., et al., *Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group*. Blood, 2004. **103**(4): p. 1237-43.
86. Shen, Z.X., et al., *All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(15): p. 5328-35.
87. Cheson, B.D., et al., *Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia*. Journal of clinical oncology, 2003. **21**(24): p. 4642-4649.

88. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(3): p. 453-474.
89. Estey, E., *Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia*. Leukemia, 2000. **14**(3): p. 476-479.
90. Thol, F., et al., *How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia*. Blood, 2015. **126**(3): p. 319-327.
91. Lancet, J.E., et al., *Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5: 1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. **123**(21): p. 3239-3246.
92. Kern, W., et al., *Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison*. Leukemia, 1998. **12**(7): p. 1049-1055.
93. Archimbaud, E., et al., *Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(1): p. 11-18.
94. *Kanada Kanser Topluluğu AML konsolidasyon tedavisi Acces Date: June 2024*.
95. Döhner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2015. **373**(12): p. 1136-52.
96. Löwenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, *Acute myeloid leukemia*. N Engl J Med, 1999. **341**(14): p. 1051-62.
97. Yanada, M., et al., *Effect of cytogenetic risk status on outcomes for patients with acute myeloid leukemia undergoing various types of allogeneic hematopoietic cell transplantation: an analysis of 7812 patients*. Leukemia & lymphoma, 2018. **59**(3): p. 601-609.
98. Takami, A., *Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia*. Int J Hematol, 2018. **107**(5): p. 513-518.

99. Short, N.J., et al., *Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis*. JAMA oncology, 2020. **6**(12): p. 1890-1899.
100. Sievers, E.L., et al., *Feasibility, toxicity, and biologic response of interleukin-2 after consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 914-9.
101. Pautas, C., et al., *Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 808-14.
102. *Lenalidomide Maintenance Therapy in Patients With MDS or AML With Cytogenetic Abnormalities Involving Monosomy 5 or del5q After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)*, C. Celgene, Editor. 2008.
103. Löwenberg, B., et al., *Addition of lenalidomide to intensive treatment in younger and middle-aged adults with newly diagnosed AML: the HOVON-SAKK-132 trial*. Blood Adv, 2021. **5**(4): p. 1110-1121.
104. Antar, A.I., et al., *FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions*. Leukemia, 2020. **34**(3): p. 682-696.
105. Xuan, L., et al., *Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(9): p. 1201-1212.
106. *A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First)*. 2016.
107. Robles, C., et al., *Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E5483)*. Leukemia, 2000. **14**(8): p. 1349-1353.

108. Kordella, C., E. Lamprianidou, and I. Kotsianidis, *Mechanisms of Action of Hypomethylating Agents: Endogenous Retroelements at the Epicenter*. *Front Oncol*, 2021. **11**: p. 650473.
109. Wei, A.H., et al., *Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(26): p. 2526-2537.
110. *A Double-Blind, Phase III, Randomised Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral Azacitidine (CC-486) Versus Placebo in Subjects With Acute Myeloid Leukaemia or Myelodysplastic Syndromes as Maintenance After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2019.
111. de Lima, M., et al., *CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(10): p. 2017-2024.
112. Kent, A., et al., *Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse*. *Bone Marrow Transplant*, 2023. **58**(8): p. 849-854.
113. Löwenberg, B., et al., *Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report*. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(3): p. 872-881.
114. Büchner, T., et al., *6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(24): p. 4496-4504.
115. Fenaux, P., et al., *A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of*

*maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. Blood, 1999. 94(4): p. 1192-200.*

116. *AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK TEDAVİDE TAM REMİSYON HEDEFİ OLAN REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI*  
Available from:  
[https://openaccess.hacettepe.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11655/34107/SADIK\\_YAVUZ\\_TEZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://openaccess.hacettepe.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11655/34107/SADIK_YAVUZ_TEZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
117. Gangatharan, S., et al., *Acute myeloid leukaemia in Western Australia 1991–2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. Internal medicine journal, 2013. 43(8): p. 903-911.*
118. Song, X., et al., *Incidence, survival, and risk factors for adults with acute myeloid leukemia not otherwise specified and acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 2001–2013. Acta haematologica, 2018. 139(2): p. 115-127.*
119. Dumas, P.-Y., et al., *Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. Blood Advances, 2020. 4(16): p. 3840-3849.*
120. Helbig, G., et al., *Long-Term Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML)- Single Center Retrospective Analysis. Pathology & Oncology Research, 2018. 24(3): p. 469-475.*
121. Rettig, A.R., et al., *Donor lymphocyte infusions after first allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a single-center landmark analysis. Annals of Hematology, 2021. 100(9): p. 2339-2350.*
122. Østgård, L.S.G., et al., *Data quality in the Danish National Acute Leukemia Registry: a hematological data resource. Clinical epidemiology, 2013: p. 335-344.*
123. 2014, G.s.r.o.n.d. *Global status report on noncommunicable diseases 2014.* Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564854>.

124. OECD, *Smoking among adults*. 2021.
125. Wass, M., et al., *Value of Different Comorbidity Indices for Predicting Outcome in Patients with Acute Myeloid Leukemia*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0164587.
126. Zhao, J.Z., et al., *Association between diabetes and acute lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, non-Hopkin lymphoma, and multiple myeloma*. International Journal of Diabetes in Developing Countries, 2022. **42**(4): p. 694-702.
127. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/1/jnccn.19.issue-1.xml>.
128. Mahmood, H., et al., *A review of AML classification: a single institution experience in a developing country*. Journal of Hematopathology, 2014. **7**(1): p. 3-8.
129. Huber, S., et al., *AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages*. Leukemia, 2023. **37**(7): p. 1413-1420.
130. Sargas, C., et al., *Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group*. Blood Cancer J, 2023. **13**(1): p. 77.
131. Kuchenbauer, F., et al., *Detailed analysis of FLT3 expression levels in acute myeloid leukemia*. Haematologica, 2005. **90**(12): p. 1617-25.
132. Sabir, K., et al., *Prevalence Of FLT-3 Mutation In Acute Myeloid Leukaemia*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021. **33**(3): p. 399-402.
133. Elyamany, G., et al., *Frequency and Prognostic Relevance of FLT3 Mutations in Saudi Acute Myeloid Leukemia Patients*. Adv Hematol, 2014. **2014**: p. 141360.
134. *Akut myeloid lösemi olgularının retrospektif değerlendirmesi / Retrospective evaluation of acute myeloid leukemia cases*  
 . Available from: [https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=mCHm-XybL6c7jcA9dbsT\\_Q&no=NJb5\\_NCHVQ5MZSFEXErAFqg](https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=mCHm-XybL6c7jcA9dbsT_Q&no=NJb5_NCHVQ5MZSFEXErAFqg).
135. Komanduri, K.V. and R.L. Levine, *Diagnosis and Therapy of Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecular Risk Stratification*. Annu Rev Med, 2016. **67**: p. 59-72.

136. Burnett, A.K., et al., *Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission*. J Clin Oncol, 2013. **31**(10): p. 1293-301.
137. Hourigan, C.S., et al., *Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia*. Leukemia, 2017. **31**(7): p. 1482-1490.
138. Voso, M.T., et al., *MRD in AML: The Role of New Techniques*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 655.
139. San Miguel, J.F., et al., *Immunophenotyping investigation of minimal residual disease is a useful approach for predicting relapse in acute myeloid leukemia patients*. Blood, 1997. **90**(6): p. 2465-70.
140. Venditti, A., et al., *Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia*. Blood, 2000. **96**(12): p. 3948-52.
141. Schuurhuis, G.J., et al., *Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party*. Blood, 2018. **131**(12): p. 1275-1291.
142. Wahlin, A., P. Hörnsten, and H. Jonsson, *Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy*. Eur J Haematol, 1991. **46**(4): p. 240-7.
143. Shireen, I., et al., *Frequency of complete remission after standard 3+7 induction therapy in patients with acute myeloid leukemia*. Pak J Med Sci, 2022. **38**(5): p. 1138-1142.
144. Ho, G., et al., *Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia*. British journal of haematology, 2017. **177**(5): p. 791-799.
145. Kusuda, M., et al., *Very early death within 30 days after diagnosis in patients with acute myeloid leukemia*. International Journal of Hematology, 2023. **117**(2): p. 198-205.
146. Jimbu, L., et al., *A Survival Analysis of Acute Myeloid Leukemia Patients Treated With Intensive Chemotherapy: A Single Center Experience*. Cureus, 2023. **15**(8): p. e43794.

147. Solmaz Medeni, Ş., et al., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1899. **29**(2): p. 65-69.
148. Büchner, T., et al., *6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group.* J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4496-504.
149. Büchner, T., et al., *Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group.* J Clin Oncol, 1985. **3**(12): p. 1583-9.
150. Ferrero, D., et al., *Survival improvement of poor-prognosis AML/MDS patients by maintenance treatment with low-dose chemotherapy and differentiating agents.* Annals of hematology, 2014. **93**: p. 1391-1400.
151. *A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine in the Post-Transplant Setting for AML, T Cell Leukemia, and Mixed Phenotype Acute Leukemia.* 2019.
152. *A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T).* 2019.
153. Vij, R., et al., *A Phase II Multicenter Study of the Addition of Azacitidine to Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplant for High-Risk Myelodysplasia (and Older Patients with Acute Myeloid Leukemia): Results of CALGB 100801 (Alliance).* Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(10): p. 1984-1992.
154. Oran, B., et al., *A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients.* Blood Adv, 2020. **4**(21): p. 5580-5588.

## 8.EKLER


### 8.1. Ek-1 Veri Toplama Formu

- Hasta Kodu
- Yaş
- Doğum tarihi (gg/aa/yyyy)
- Cinsiyet
- Ağırlık (Kg)
- Boy (Metre)
- Vücut kitle indeksi (VKİ):  $VKI = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$  formülü ile hesaplanacaktır
- Sigara kullanım durumu
- Alkol kullanım durumu
- Eşlik eden hastalıklar:  DM  HT  KAH  KY  Malign Hastalık  KOAH  KBH  Diğer.....
- Klinik durum (ECOG) performans skoru
- Tanı Tarihi
- AML alt tipi
- AML risk sınıflaması
- Tam kan sayımı
- Laktat dehidrojenaz (LDH)
- Biyokimyasal parametreler
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonucu
- Periferik yayma
- Sitogenetik analiz
- Moleküler genetik analiz
- Ekstramedüller tutulum
- Aldığı kemoterapi protokolleri
- Kemoterapi alma tarihleri
- Tedavi yanıt durumu


- Hematopoietik kök hücre nakli durumu
- Nakil Tarihi
- Donor lenfosit infüzyon uygulanma durumu
- Graft -versus -host hastalığı varlığı
- Graft-versus-host hastalığı tutulan sistem yeri ve sayısı
- Tedavi ile ilişkili komplikasyonlar
- Eksitus durumu
- Eksitus nedeni
- Exitus tarihi
- Geçirdiği Enfeksiyonlar
- Nüks tarihi
- Son takip tarihi

## 8.1 Ek-2 Etik Kurul Onayı

Tarih: 26/03/2024 12:36  
 Sayı: E.16164571.0004.000040064



000040064



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

**KURUL KARARI**

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
19.03.2024	2024/06	2024/06-14
Araştırma Numarası : SBA 24/393		Değerlendirme Tarihi : 19.03.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Deniz ŞİMŞEK'in uzmanlık tezi olan, SBA 24/393 kayıt numaralı "*Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında İdame Tedavilerinin Sağlık Üzerine Etkisi ve İdame Tedavilerinin Karşılaştırılması*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2003 - 01 Ocak 2024 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Nisan 2024 - 01 Ekim 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

<p>Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı</p>	<p>Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Kurul Üyesi</p>	<p>Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi</p>	<p>Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi</p>
<p>Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi</p>	<p>Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi</p>	<p>Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi</p>	<p>Prof. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi</p>
<p>Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi</p>	<p>Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi</p>	<p>Doç. Dr. İbrahim Halil ÖNCEL Kurul Üyesi</p>	<p>Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi</p>
<p>Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi</p>	<p>Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi</p>	<p><b>İZİNLİ</b> Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜNER Kurul Üyesi</p>	

Evrakın elektronik imzalı suretine <https://www.nakiz.gov.tr/bu-ebys> adresinden 46afbe11-317a-4c70-99ad-2501e58ea879 kodu ile erişebilirsiniz.  
 Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

